



MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE  
LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITÉ ABDELHAMID IBN BADIS MOSTAGANEM

**Faculté des Sciences Exactes & Informatique  
Département d'Informatique**

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES  
Pour l'Obtention du Diplôme de Master en Informatique  
Option : Ingénierie des Systèmes d'Information  
**Thème**

**Bio-PEPA pour la modélisation de la varicelle assistée par  
une interface d'intégration automatique**

*Présenté par :*

**Ammour Meriem.  
Belmeliani Amina.**

*Encadré par:*

**M<sup>me</sup> Hamami Dalila.**

**Année Universitaire 2011/ 2012**

L'épidémiologie est la science des problèmes de santé dans une population. Initialement centrée sur l'étude des maladies infectieuses, et en particulier sur celle des épidémies. L'épidémiologie est l'étude de la distribution des problèmes de santé (maladies, accidents, ...) et de leurs déterminants dans les populations humaines, dont le principal but est la prévention. Grâce à une meilleure connaissance des problèmes de santé, la finalité de l'épidémiologie est donc de favoriser une meilleure santé des populations, la santé étant non pas seulement l'absence de maladie, mais « un état complet de bien-être physique, mental et social », selon la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Une des principales questions qui se posent à l'épidémiologiste concerne la recherche des facteurs de risque des maladies, c'est-à-dire la recherche de facteurs qui expliquent une incidence plus élevée (ou moins élevée) du problème de santé chez les sujets exposés que chez les sujets non exposés. Plusieurs études ont été élaborées pour détecter ces facteurs, au travers de modèles informatiques (ODE, SMA, AC, Bio-PEPA...etc.).

La modélisation épidémiologique a contribué à la compréhension du comportement des maladies infectieuses, de ses impacts possibles et de prévisions futures au sujet de sa propagation. Elle consiste en gros à construire des modèles qui sont utilisés dans la comparaison, la planification, la mise en œuvre, l'évaluation et l'optimisation de divers programmes de prévention, de thérapie et de contrôle.

Certains domaines d'études tel que l'épidémiologie, qui sont en général abordé uniquement par le corps médical (épidémiologistes), nécessitent de la part des développeurs, la mise en œuvre de raisonnements complexes. On leur demande de se « mettre dans la peau » des médecins et cela n'est pas sans leur poser de nombreux problèmes. Développer une interface ou coupler des outils permettent à l'homme d'interagir avec le modèle en le considérant comme une boîte noire.

Ce mémoire est structuré comme suit :

Le premier chapitre est constitué de deux parties, dans la première, nous allons évoquer les principes des modèles épidémiques particulièrement ceux relatifs aux modèles compartimentaux, dont les individus de la population sont classés selon différents statuts des maladies, susceptible, infectieux, ou immunitaire et bien d'autres classes selon la nature de la maladie.

Nous essayerons ensuite dans la deuxième partie, de montrer ce que nous semble pouvoir apporter les outils de modélisation informatique pour le domaine épidémiologique. L'objectif de ce chapitre est de présenter un état de l'art sur les différentes méthodes pour la formulation de modèles épidémiques telles que : « les outils mathématiques, les SMA et les AC », au travers d'exemples utiles à leur analyse, et de relever les principales difficultés de ces méthodes.

Cette large recherche bibliographique du premier chapitre nous a permis d'élaborer le chapitre deux, en s'intéressant en particulier à un modèle qui a été adapté aux systèmes biochimique, « Bio-PEPA ». Nous décrivons les principales caractéristiques de l'extension de Bio-PEPA [ciochGuerr], utilisé dans ce travail comme un langage de modélisation.

Dans le chapitre trois, à travers un exemple concret qui a été inspiré de [07] ; une tentative d'application des concepts de Bio-PEPA et de l'intégration d'une interface d'interaction sera présentée et fera l'objet de la description et implémentation de notre principal objectif dans ce mémoire.

Enfin dans la conclusion, nous reviendrons sur l'intérêt de la modélisation et l'importance de faciliter l'interaction homme-machine.

## Introduction :

L'épidémiologie est l'étude de l'état de santé des populations, de leurs variations et de leurs causes. Une maladie est dite endémique si elle persiste dans une population. Elle est dite épidémique si elle apparaît pendant une période relativement courte dans une population (moins d'une année). L'épidémiologie s'occupe aussi bien des facteurs comme les agents infectieux, le mode de transmission, la période de latence, la période infectieuse, la susceptibilité, la vaccination et la résistance que des facteurs sociaux, culturels, démographiques, économiques et géographiques.

La modélisation épidémiologique a pour but essentiel de comprendre et contrôler, dans la mesure du possible, la propagation d'une maladie infectieuse transmissible. Elle consiste en gros à construire un modèle qui permet de rendre compte de la dynamique de la maladie en question à l'échelle macroscopique, i.e. à l'échelle de la population, à partir de données et d'hypothèses de nature microscopique sur la population, i.e. à l'échelle de l'individu, ainsi que sur l'agent pathogène. La majorité des modèles épidémiques actuelles utilisent des équations différentielles, des chaînes de Markov, des automates cellulaires et des systèmes multi-agents.

L'approche compartimentale est très souvent utilisée dans la construction des modèles épidémiologiques. Elle consiste à partitionner la population en compartiments disjoints dont la taille varie en fonction du temps. Chaque compartiment regroupe les individus qui se trouvent dans le même état vis-à-vis de la maladie. Les différentes connaissances dont on dispose en ce qui concerne la maladie sont ensuite utilisées pour déterminer les taux de transfert entre les différents compartiments. Les acronymes utilisés pour les modèles épidémiologiques sont basés sur les modèles d'écoulement entre ces compartiments: *SI*, *SIS*, *SEI*, *SIR*, *SIRS*, *SEIR* et *SEIRS*.

La première partie de ce chapitre est consacrée à présenter les modèles épidémiques, en particulier les modèles compartimentaux, Nous expliquons ensuite dans la partie deux les méthodes de modélisation existantes dans la littérature : outils mathématiques de la modélisation épidémiologique « les équations différentielles et les chaînes de Markov », nous montrons également dans cette partie comment modéliser une épidémie à l'aide des automates cellulaires et enfin nous donnons quelques principes fondamentaux pour la modélisation épidémiologique par les systèmes multi-agent.

## I.1. Les modèles épidémiologiques :

Les modèles épidémiologiques des maladies infectieuses sont caractérisés par la transmission d'agents infectieux dans la population d'accueil qui est un processus fondamental devant être décrit. Quand un agent pathogène apparaît dans une communauté d'accueil, il divise les individus dans la communauté en catégories selon la densité parasitaire en eux et le type d'infection [63].

Il peut y avoir des variations dans la structure du compartiment en fonction du type de la maladie. Par exemple, la classe  $I$  de personnes peuvent ne pas récupérer du tout et mourir;  $R$  peut être constitué d'individus, qui se rétablissent à l'immunité temporaire ou permanente, ce qui en outre la subdivision des compartiments épidémiologiques. L'utilisation de ces notations fait apparaître sept classes de modèles à compartiments :  $SI$ ,  $SIS$ ,  $SEI$ ,  $SIR$ ,  $SIRS$ ,  $SEIR$  et  $SEIRS$  [27].

### I.1.1. Le modèle SI : (*Susceptible, Infecté*)

Le modèle SI est le modèle le plus simple pour la modélisation d'un comportement des maladies infectieuses. C'est pourquoi, il est aussi appelé le modèle simple. On divise la population en compartiment susceptible  $S$  ( $t$ ) et compartiment infecté  $I$  ( $t$ ). Toutefois, les données obtenues à partir des statistiques et les enquêtes ne correspondent pas toujours à ce modèle. Si on trace le graphe des données observées (la dépendance du nombre d'infectieux sur le temps), on peut voir que le modèle logistique est conforme aux données observées par rapport au début et la fin de l'épidémie, mais pas aussi bien entre les deux [36].

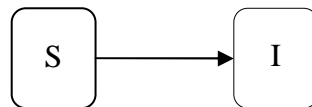


Figure 01: Le modèle SI

### I.1.2. Le modèle SIS : (*Susceptible, Infectious, Susceptible*)

Le modèle SIS permet de modéliser l'évolution d'une maladie dans une population quand on suppose l'existence d'uniquement deux sous-populations : les individus susceptibles ( $S$ ) et les individus infectés ( $I$ ). Un individu susceptible ( $S$ ) peut devenir infecté via un contact infectieux uniquement avec un individu déjà infecté ( $I$ ). Ce modèle suppose de plus, qu'un individu guéri ne développe pas de résistance ou d'immunité et donc redevient susceptible.

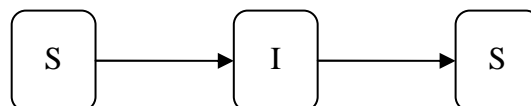
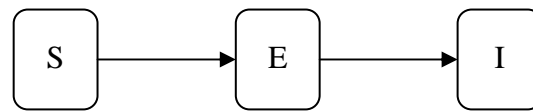


Figure 02: Le modèle SIS

### I.1.3 Le modèle SEI : (*Susceptible, Exposed, Infectious*)

Les modèles SEI ont été étudiés de manière intensive [2, 7, 20]. Un exemple typique du modèle épidémique SEI est la transmission du SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) [22] qui est l'un des graves problèmes que les humains y sont confrontés. Dans le langage

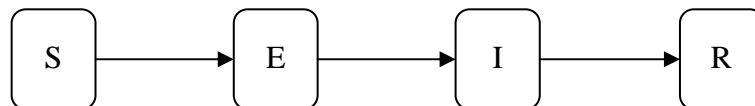
épidémiologique, le modèle SEI est défini comme suit : un individu susceptible en contact avec une personne infectée passe d'abord par une phase de latence devenant exposé (individu qui a attrapé la maladie, mais n'est pas contagieux.) avant de devenir infectieux.



**Figure 03: Le modèle SEI**

**I .1.4. Le modèle SEIR :** (*Susceptible, Exposed, Infectious, Recovered*)

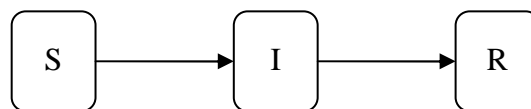
Dans une forme simple, ils sont définis comme suit: le premier groupe est constitué de la fraction de la population hôte qui est susceptible (S) à l'infection, puis vient la classe d'exposé (E), la fraction de la population dont les individus sont infectés par l'agent pathogène, mais pas capable de transmettre l'infection à d'autres au cours d'une période de latence. La classe I ou individus infectés, qui donnent lieu à davantage de personnes infectées par l'interaction avec les individus susceptibles. Enfin, les personnes qui se rétablissent de l'infection constituent la classe R.



**Figure 04: Le modèle SEIR**

**I .1.5. Le modèle SIR :** (*Susceptible, Infectious, Recovered*)

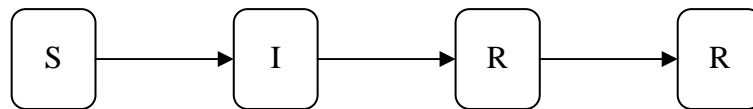
Le modèle SIR est le modèle qui décrit la propagation d'une épidémie dans laquelle un individu susceptible devient spontanément immunisé après avoir été infecté par une maladie contagieuse.



**Figure 05: Le modèle SIR**

**I .1.6. Le modèle SIRS :** (*Susceptible, Infectious, Recovered, Susceptible*)

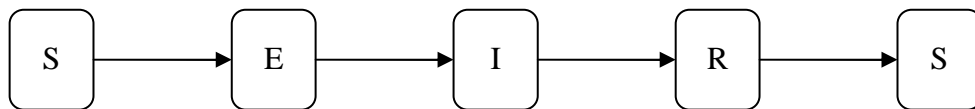
Un modèle SIRS est comme un modèle SIR, mais l'immunité induite par la maladie n'est que temporaire et à la fin de cette période de l'immunité, l'individu devient susceptible à l'infection à nouveau.



**Figure 06: Le modèle SIRS**

**I.1.7. Le modèle SEIRS :** (*Susceptible, Exposed, Infectious, Recovered, Susceptible*)

Où une fraction de la population des susceptibles ( $S$ ) se trouve exposée ( $E$ ) à l'infection, dont une partie devient alors infectée ( $I$ ). Certains de la classe  $I$  se remettent de la maladie, et feront partie de la classe  $R$  avec une immunité temporaire. Lorsque l'immunité est perdue, ils deviennent susceptibles aux attaques des agents pathogènes à nouveau, et entrent dans la classe  $S$ .



**Figure 07: Le modèle SEIRS**

On a présenté quelques modèles épidémiologiques d'usage courant. Ces modèles épidémiologiques capables de représenter des situations naturelles et peuvent en principe permettre de caractériser et quantifier les risques d'épidémies ainsi que d'optimiser les moyens de les contrôler [49]. Sous certaines hypothèses, ces systèmes peuvent être partiellement solutionnés analytiquement, réduisant substantiellement les traitements numériques et permettant une meilleure compréhension de structures sous-jacentes.

Une large recherche dans la littérature dans le sujet en question, nous a permis de sélectionner une gamme de méthodes de modélisation, afin de mieux comprendre l'utilité de représenter une maladie sous la forme d'un modèle compartimental.

## **I.2 Les outils mathématiques :**

### **I.2.1 Les équations différentielles :**

#### **I.2.1.1 Définition :**

Une équation différentielle est une équation qui définit une relation entre une fonction et un ou plusieurs dérivés de cette fonction. Autrement dit, une équation différentielle est une équation contenant des dérivés d'une ou plusieurs variables dépendantes, par rapport à une ou plusieurs variables indépendantes.

De manière générale, une équation différentielle est une équation :

- dont l'inconnue est une fonction  $y$  dépendant d'une variable  $x$  (ou  $t$ ),
- qui fait intervenir  $y$  et certaines de ses dérivées  $y'$ ,  $y''$ , etc., et éventuellement la variable  $x$  (ou  $t$ ).

Résoudre l'équation différentielle, c'est chercher toutes les fonctions, définies sur un intervalle, qui satisfont l'équation (on dit aussi intégrer l'équation différentielle).

#### **I.2.1.2 Les équations différentielles et les modèles épidémiques :**

L. Allen [38] s'est intéressé dans son étude aux modèles épidémiques SIS et SIR, appliqués à la rougeole où les individus dans la population sont classés en fonction de la situation sanitaire, soit susceptible, infectieuse, ou immunitaire. La classification immunitaire est aussi appelée retiré parce que les individus ne participent plus à la propagation de la maladie puisqu'ils sont retirés ou isolés à partir du processus d'infection.

Ces trois classifications sont désignées par les variables  $S$ ,  $I$ , et  $R$ , respectivement.

##### **I.2.1.2.1 Le modèle épidémique SIS :**

Tel qu'il a été défini dans la partie 1 du chapitre 1, un modèle SIS est décrit par des individus susceptibles, lesquels après un contact réussi avec une personne infectée, deviennent infectés et contagieux, mais ne développent pas une immunité à la maladie. Ainsi, après la guérison, les personnes infectées reviennent à la classe susceptible.

La figure 08 illustre la dynamique de l'épidémie de modèle SIS.

Les flèches solides indiquent l'infection ou la guérison. Flèches en pointillé indiquent les naissances ou les décès.

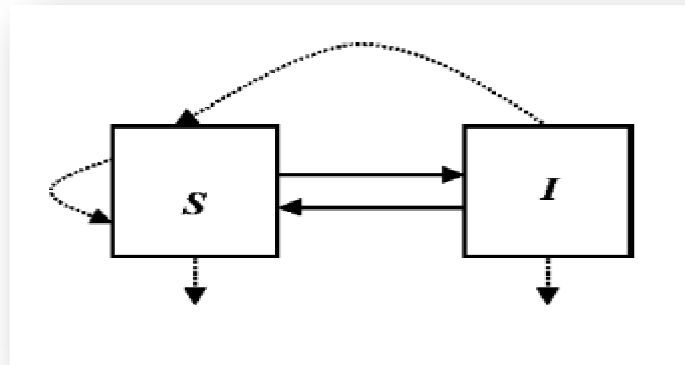


Figure 08 : Le modèle épidémique SIS

Les équations différentielles décrivant la dynamique d'une épidémie dans un modèle SIS ont la forme suivante:

**Formule 01 :**

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= -\frac{\beta}{N}SI + (b + \gamma)I \\ \frac{dI}{dt} &= \frac{\beta}{N}SI - (b + \gamma)I \end{aligned}$$

Où  $\beta > 0$  est le taux de contact,  $\gamma > 0$  est le taux de guérison,  $b \geq 0$  est le taux de natalité, et  $N = S(t) + I(t)$  est la taille de la population totale. Les conditions initiales de satisfaire  $S(0) > 0$ ,  $I(0) > 0$ , et  $S(0) + I(0) = N$ . Le nombre de reproduction de base est le nombre d'infections secondaires causées par un individu infecté dans une population totalement susceptible [10, 26]. Pour le modèle de la figure ci-dessus, le nombre de reproduction de base est défini comme suit:

**Formule 02 :** 
$$R_0 = \frac{\beta}{(b+\gamma)}$$

La fraction  $1 / (b + \gamma)$  est la longueur de la période de contagiosité, ajusté pour les décès.

Soit  $S(t) = N - I(t)$ , et  $v = (b + \gamma)$  et le modèle réduit ci-dessus pour l'équation différentielle:

**Formule 03 :** 
$$\frac{dI}{dt} = (\beta - v)I(1 - \frac{\beta I}{(\beta - v)N})$$

Qui est une équation de croissance logistique. Il s'ensuit que si  $\beta > v$ , alors asymptotiquement les populations infectées et susceptibles d'aller à:

**Formule 04 :** 
$$\lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = \frac{(\beta - v)N}{\beta} \text{ et } \lim_{t \rightarrow \infty} S(t) = \frac{vN}{\beta}$$

Ainsi, la maladie reste endémique. Toutefois, si  $\beta \leq v$ , alors l'équilibre d'extinction devient stable et la maladie s'éteint.



### I .2.1.2.2 Le modèle épidémique SIR :

Dans un modèle épidémique SIR, les individus sont infectés, mais alors développent une immunité et entrent dans la classe immunitaire R. Le modèle d'épidémie SIR a été appliqué sur les maladies infantiles comme la varicelle, la rougeole et les oreillons. La figure 09 illustre la relation entre les trois classes.

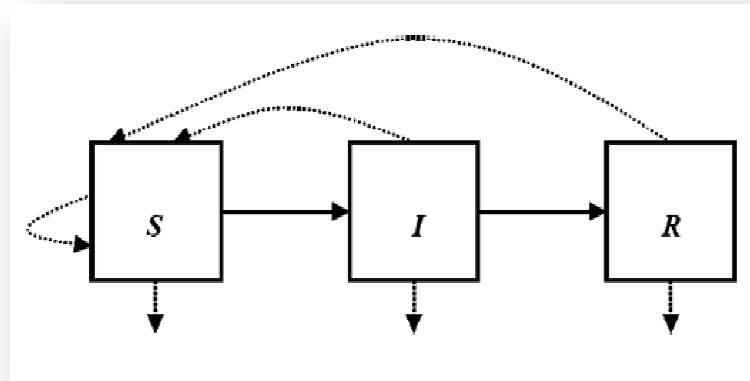


Figure 09 : Le modèle épidémique SIR

Les équations différentielles décrivant la dynamique d'une épidémie dans un modèle SIR ont la forme suivante:

Formule 05 :

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\frac{\beta}{N}SI \\ \frac{dI}{dt} = \frac{\beta}{N}SI - (b + \gamma)I \\ \frac{dR}{dt} = (b + \gamma)I \end{cases}$$

Où  $\beta > 0$ ,  $\gamma > 0$ ,  $b \geq 0$ , et la taille de la population totale satisfait  $N = S(t) + I(t) + R(t)$ . Les conditions initiales de satisfaire  $S(0) > 0$ ,  $I(0) > 0$ ,  $R(0) \geq 0$ , et  $S(0) + I(0) + R(0) = N$ .

En outre, on vus que  $\lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = 0$ , puisque la population a un nombre fixe, N, et R croît proportionnellement à I. Il s'ensuit que le seul équilibre est  $(S_e; 0; R_e)$ , où un certain nombre de sujets sensibles restent sensibles, en fonction des conditions initiales.

### I .2.1.3 Les avantages et les inconvénients des équations différentielles:

La modélisation de systèmes épidémiologiques par équations différentielles est actuellement largement répandue. Elle comporte deux avantages essentiels [64].

- l'approche est formalisée. En effet, une équation mathématique est universellement compréhensible, des solutions analytiques peuvent être trouvées et si ce n'est pas le cas, des simulations numériques peuvent être effectuées.
- un système d'équations différentielles permet de décrire l'évolution d'une population de cellules ou de nombreux types d'interactions entre plusieurs populations de cellules.

Ce formalisme se heurte toutefois à plusieurs types de problèmes :

- Les réseaux de taille réelle - de l'ordre d'une centaine de réactions - sont difficiles à modéliser par un jeu d'équations différentielles.

- L'introduction de nouvelles populations et l'amélioration du modèle nécessitent la modification de la plupart des équations du modèle.
- La modélisation par équation différentielle nécessite un haut niveau d'abstraction.
- Les équations différentielles [50] ne tiennent pas compte des facteurs spatiaux tels que la variable de la densité de population et la dynamique de la population [52].

### **I .2.2 Les chaines de Markov :**

La chaîne de Markov est une méthode qui est utilisée pour décrire la dynamique des maladies au niveau individuel, ce qui peut être étendu pour faire des inférences sur les populations. La facilité relative de traçabilité et de calculer les quantités d'intérêt font la modélisation de Markov attractif dans l'étude des maladies des animaux sauvages, qui sont souvent caractérisés par les états pathologiques (par exemple non infectés et infectés) qui sont échantillonnées à des intervalles de temps discrets. Alors que la théorie et la pratique de modélisation de la chaîne de Markov à l'épidémiologie n'est pas nouvelle (l'évêque, Fienberg et Holland, 1971; Kay, 1986; McElhany, réels, et Pouvoirs 1995; Lestrat & Carrat 1999 [20].

#### **I .2.2.1 Définition :**

Une chaîne de Markov est une suite de variables aléatoires ( $X_n, n \in \mathbb{N}$ ) permettant de modéliser l'évolution dynamique d'un système aléatoire :  $X_n$  représente l'état du système à l'instant  $n$ . La propriété fondamentale des chaînes de Markov, dite propriété de Markov, est que son évolution future ne dépend du passé qu'au travers de sa valeur actuelle. Autrement dit, conditionnellement à  $X_n, (X_0, \dots, X_n)$  et  $(X_{n+k}, k \in \mathbb{N})$  sont indépendants. Les applications des chaînes de Markov sont très nombreuses (réseaux, génétique des populations, mathématiques financières, gestion de stock, algorithmes stochastiques d'optimisation, simulation, . . .) [20].

#### **I .2.2.2 Principes fondamentales :**

L'idée fondamentale de la modélisation de la chaîne de Markov est que l'état actuel d'un individu (par exemple susceptibles, infectés ou morts) ne dépend que de l'état de l'individu au pas de temps précédent, mesuré en intervalles. Il est possible d'étendre l'approche pour inclure des informations sur l'état de l'individu dans de nombreux pas de temps précédents.

Une chaîne de Markov est essentiellement une probabilité conditionnelle, où la probabilité que le processus à l'étude, noté  $X$ , à l'instant  $n + 1$  est dans l'état  $j$  ( $j = X_{n+1}$ ) étant donné qu'il est dans l'état  $i$  à l'étape  $n$  de temps précédent. Ceci est représenté mathématiquement comme suit:

**Formule 06 :**

$$P_{ij} = Pr\{X_{n+1} = j | X_n = i$$

L'expression dans la formule 1, étiqueté  $P_{ij}$ , est la probabilité de passer de l'état  $i$  à l'état  $j$  en une seule étape de temps, appelée «probabilité de transition» en une seule étape.

Il est possible de faire une hypothèse simplificatrice que les probabilités de transition sont stationnaires, ou indépendant de la période de temps  $n$  de sorte que la probabilité de transition de l'état  $i$  à  $j$  ne dépend pas du moment où (au cours de la période d'étude) la transition se produit. Cette hypothèse implique que les variations saisonnières dans les taux de transitions de la maladie ne sont pas prises en considération [20].

### I .2.2.3 Chaînes de Markov appliquées au domaine épidémiologique :

L.Allen dans son article [38], a décrit l'application des chaînes markoviennes aux maladies se rapportant à la faune (wildlife disease), les principaux modèles ont été brièvement rapportés dans les sections ci-dessous.

#### I .2.2.3.1 Chaînes de Markov à temps discret [38]:

Soit  $S(t)$ ,  $I(t)$  et  $R(t)$ , des variables aléatoires discrètes correspondantes aux d'individus susceptibles, infectés et immunisés au temps  $t$ , respectivement. Dans un modèle épidémique de chaîne de Markov à temps discret, on a  $t \in \{0, \Delta t, 2\Delta t, \dots\}$ , et les variables discrètes aléatoires :  $S(t), I(t), R(t) \in \{0, 1, 2, \dots, N\}$

##### ✓ Le modèle épidémique SIS :

Dans un modèle épidémique SIS, il n'ya qu'une seule variable aléatoire indépendante,  $I(t)$ , parce que  $S(t) = N - I(t)$ , où  $N$  est la taille de la population totale constante. Le processus stochastique  $\{I(t)\}_{t=0}^{\infty}$  a une fonction de probabilité associée,

**Formule 07 :**

$$P_i(t) = Prob\{I(t) = i\}$$

Pour  $i = 0, 1, 2, \dots, N$  et  $t = 0, \Delta t, 2\Delta t, \dots$ , où

**Formule 08 :**

$$\sum_{i=0}^N P_i(t) = 1$$

Les probabilités de transition pour le modèle épidémique SIS est :

$$\text{Formule 09 : } P_{ji}(\Delta t) = \begin{cases} \frac{\beta i(N-i)}{N} \Delta t, & j = i + 1 \\ (b + \gamma) i \Delta t, & j = i - 1 \\ 1 - \left[ \frac{\beta i(N-i)}{N} + (b + \gamma) i \right] \Delta t, & j = i \\ 0, & j \neq i + 1, i, i - 1 \end{cases}$$

Où  $\beta > 0$  est le taux de contact,  $\gamma > 0$  est le taux de guérison,  $b \geq 0$  est le taux de natalité. La probabilité d'une nouvelle infection,  $i \rightarrow i + 1$ , est  $\frac{\beta i(N-i)}{N} \Delta t$ . La probabilité d'une mort ou la guérison,  $i \rightarrow i - 1$ , est  $(b + \gamma) i \Delta t$ . Enfin, la probabilité d'absence de changement dans l'état,  $i \rightarrow i$ , est de  $1 - \left[ \frac{\beta i(N-i)}{N} + (b + \gamma) i \right] \Delta t$ .

##### ✓ Le modèle épidémique SIR :

Le modèle épidémique SIR est un processus bi-varié, car il ya deux variables aléatoires indépendantes,  $S(t)$  et  $I(t)$ . La variable aléatoire  $R(t) = N - S(t) - I(t)$ . Le processus bivarié  $\{S(t), I(t)\}_{t=0}^{\infty}$  a une fonction de probabilité conjointe donnée par :

$$\text{Formule 10: } P_{(s,i)}(t) = Prob \{S(t) = s, I(t) = i\}$$

Les probabilités de transition peuvent être définies dans la formulation déterministe SIR. Premièrement, supposé que  $t$  peut être choisie suffisamment petite. Un changement d'état se produit pendant l'intervalle de temps  $\Delta t$ . En particulier, il peut être soit une nouvelle

infection, une naissance, un décès ou une reprise. Les probabilités de transition sont désignées comme suit:

**Formule 11:**

$$P_{(s+k,i+j),(s,i)}(\Delta t) = \begin{cases} \frac{\beta is}{N} \Delta t, & (k,j) = (-1,1) \\ \gamma i \Delta t, & (k,j) = (0,-1) \\ b i \Delta t, & (k,j) = (1,-1) \\ b(N-s-i) \Delta t, & (k,j) = (1,0) \\ 1 - \frac{\beta is}{N} \Delta t - [\gamma i + b(N-s)] \Delta t, & (k,i) = (0,0) \\ 0, & \text{si autre.} \end{cases}$$

L'étape temps  $\Delta t$  doit être choisie suffisamment petite de sorte que chacune des probabilités de transition se trouvent dans l'intervalle  $[0, 1]$ . Parce que les états sont désormais des paires ordonnées, la matrice de transition est plus complexe que pour le modèle épidémique SIS et sa forme dépend de la façon dont les Etats  $(s, i)$  sont commandés.

### I .2.2.3.2 Chaînes de Markov à temps continu [38]:

Les processus épidémiques de chaîne de Markov à temps continu sont définis sur une échelle de temps continue,  $t \in [0, \infty[$  mais les états  $S(t)$ ,  $I(t)$ , et  $R(t)$  sont des variables aléatoires discrètes, c'est-à-dire :

**Formule 12 :**  $S(t), I(t), R(t) \in \{0, 1, 2, \dots, N\}$

✓ **Le modèle épidémique SIS :**

Dans le modèle épidémique de chaîne de Markov à temps continu, le processus stochastique dépend de la collection de variables aléatoires discrètes  $\{I(t)\}$ ,  $t \in [0, \infty)$  et leurs fonctions de probabilité associées  $P(t) = (P_0(t), \dots, P_N(t))^T$ , où

**Formule 13 :**  $P_i(t) = Prob\{I(t) = i\}$

Le processus stochastique a la propriété de Markov suivante :

**Formule 14 :**  $Prob\{I(tn + 1) | I(t0), I(t1), \dots, I(tn)\} = \{Prob\{I(tn + 1) | I(tn)\}$

Les probabilités de transition sont définies pour un petit intervalle de temps  $\Delta t$ . Mais dans un modèle de Markov à temps continu, les probabilités de transition sont considérées comme des probabilités de transition infinitésimales, car ils sont valables pour  $\Delta t$  suffisamment petit. Par conséquent, le terme  $o(\Delta t)$  est inclus dans la définition  $[\lim_{t \rightarrow \infty} (o(\Delta t) / \Delta t) = 0]$ . Les probabilités de transition infinitésimales sont définies comme suit:

**Formule 15 :** 
$$P_{ji}(\Delta t) = \begin{cases} \frac{\beta i(N-i)}{N} \Delta t + o(\Delta t), & j = i + 1 \\ (b + \gamma) i \Delta t + o(\Delta t), & j = i - 1 \\ 1 - \left[ \frac{\beta i(N-i)}{N} + (b + \gamma) i \right] \Delta t + o(\Delta t), & j = i \\ o(\Delta t), & j \neq i + 1, i, i - 1 \end{cases}$$

✓ **Le modèle épidémique SIR :**

Une dérivation semblable au modèle épidémie de SIS peut être appliquée au modèle épidémie de SIR. La différence, bien sûr, est que le processus épidémique SIR est bidimensionnelle,  $\{(S(t), I(t))\}$ , où  $R(t) = N - S(t) - I(t)$ .

Pour le processus bidimensionnel, une fonction de probabilité conjointe est associée à chaque paire de variables aléatoires

**Formule 16 :**  $(S(t), I(t)), P_{(s,i)}(t) = \{Prob(S(t), I(t)) = (s, i)\}.$

**I.2.2.4 Scénario de la dynamique des maladies dans les chaînes de Markov :**

E.F.Zipkin et al [20] ont présenté dans leur étude le scénario de la dynamique des maladies à trois états distincts (susceptible (état 0), infectés (état 1) et mort (état 2)), ce dernier ne tient pas compte de l'histoire de la santé (un individu naïf à l'infection est considérée comme identique à celui qui est guéri de l'infection), cependant des états supplémentaires peuvent être ajoutés pour tenir compte des disparités entre les individus naïfs et guéris. Par exemple, un état immunitaire peut être inclus pour englober les personnes qui sont guéri d'une infection et sont incapables de contracter la maladie dans le futur. Les personnes susceptibles ne sont pas infectées par la maladie et peuvent rester susceptibles, s'infecter ou mourir dans un pas de temps donné. De même, les personnes infectées peuvent guérir, rester infectés ou mourir. Grâce à la collecte de données qui observe l'état des individus à des intervalles de temps réguliers, on peut estimer chacune des probabilités d'une étape de transition d'état et les disposer dans une «matrice de probabilité de transition» [20], notée P:

**Formule 17 :** 
$$\begin{pmatrix} P_{00} & P_{01} & P_{02} \\ P_{10} & P_{11} & P_{12} \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

Les lignes (indexés à  $i = 0-2$ ) représentent l'état d'un processus pour un individu donné ( $0 =$  susceptible,  $1 =$  infecté et  $2 =$  morts) à l'instant  $n$  et les colonnes (indexé comme  $j = 0-2$ ) indiquent l'état du processus à l'étape suivante de temps  $n + 1$ .

Par exemple,  $P_{01}$  est la probabilité de transition de l'état susceptible à l'état infectieux en une seule étape du temps, généralement désignée en littérature de la maladie sous le nom de la force d'infection en temps discret. Les éléments  $P_{02}$  et  $P_{12}$  expriment la mortalité pour les personnes non infectées et infectées, respectivement, tandis que  $P_{10}$  est la probabilité de guérison [Cohen]. La dernière rangée de la matrice représente les probabilités de transition pour une personne morte. Comme la mort est un état absorbant, la probabilité de devenir susceptible ou infectés est égale à zéro. Lors de la détermination de l'unité de temps (à savoir les heures, jours, semaines, etc.), il est important de considérer le cours du temps sous-jacente de la maladie afin de s'assurer que les processus de transition se produit sur une échelle de temps biologiquement significatif. Par exemple, le cours du temps de la grippe aviaire [60] peut être de l'ordre de jours, alors que la maladie débilitante chronique [59] peut être de l'ordre d'années.

Le pas de temps pour les probabilités de transition en une étape doit être défini de sorte qu'il est possible qu'une transition se produit au cours de chaque intervalle de temps. Si le pas de temps est déraisonnable pour une maladie donnée, les indicateurs calculés en utilisant des modèles de chaîne de Markov peut être incorrecte (par exemple, si le pas de temps est trop

grand et de multiples transitions peuvent se produire, alors la durée prévue dans chaque Etat peut être surestimé.

On peut examiner les probabilités de transition de n-étape du processus de Markov en augmentant la matrice à n-ième puissance,  $P^n$ . La probabilité qu'un processus initialement dans l'état  $i$  sera dans l'état  $j$  après exactement  $n$  pas de temps est tout simplement les éléments de la matrice  $P^n$ , noté  $P_{ij}^n$ .

### I.2.2.5 Le processus de Markov [20]:

Il est maintenant facile d'utiliser les éléments  $P_{ij}^n$  de la matrice de transition  $P$  pour calculer des métriques sur plusieurs maladies. Premièrement, on examine la probabilité qu'un individu susceptible devient initialement infecté pendant l'intervalle entre le pas de temps  $m-1$  et  $m$ . Comme les pas de temps ont été définis de façon appropriée pour la maladie en question, il n'est possible que pour une transition de se produire dans les pas de temps séquentiels. On définit le pas de temps initial comme  $n$  et examiner les intervalles entre  $n$ ,  $n+1$ ,  $n+2$ , ...,  $n+m$ .

La probabilité qu'un individu susceptible est infecté après une étape de temps est tout simplement  $P_{01}$  et la probabilité qu'il reste susceptible est  $P_{00}$ . Ainsi, la probabilité qu'un individu susceptible devient premièrement infecté après deux pas de temps est tout simplement la probabilité qu'il reste susceptible pour exactement un pas de temps, puis il devient infecté lors de l'étape prochaine:

**Formule 18 :**

$$\Pr \{ X_{n+2} = 1, X_{n+1} = 0 | X_n = 0 \} = P_{00}P_{01}$$

Après ce chemin de la logique, la probabilité qu'un individu susceptible soit infecté pour la première fois entre le  $m-1$  et  $m$  serait:

**Formule 19 :**

$$f_{01}^{(m)} = \Pr \{ X_{n+m} = 1, X_{n+m-1} = 0 | X_n = 0 \} = P_{00}^{m-1}P_{01}$$

Pour  $1 < m < \infty$ , et est dénommée formellement une sous-distribution des probabilités d'infection (comme la somme des probabilités d'au moins un,  $f_{01}^{(m)}$  ne désigne pas l'espace de probabilité complète). Plus précisément,  $f_{01}^{(m)}$  est défini comme la probabilité qu'un individu susceptible (à l'état 0) devient premièrement infecté (se déplace vers l'état 1) dans les étapes de temps exactement  $m$  pour toutes les valeurs possibles de  $m$  (c.-à-d la distribution des probabilités d'infection pour toutes les valeurs possibles de  $m$ ). La même logique suivante pour le calcul de la probabilité qu'un individu infecté guérit d'abord entre  $m-1$  et un pas de temps  $m$ :

**Formule 20 :**

$$f_{10}^{(m)} = \Pr \{ X_{n+m} = 0, X_{n+m-1} = 1, \dots, X_{n+1} = 1 | X_n = 1 \} = P_{11}^{m-1}P_{10}$$

Et est également dénommé « la probabilité de sous-distribution d'un individu infecté transitant dans un état guérit dans un pas de temps  $m$  ». Comme  $m$  devient grand ( $m \rightarrow \infty$ ), la probabilité de l'infection initiale (ou la guérison) se rapproche de zéro, ce qui implique que la probabilité totale de l'infection (ou la guérison) tend vers une limite (une valeur comprise entre 0% et 100%). Cela permet de calculer la probabilité globale qu'un individu susceptible sera infecté (ou une personne infectée va guérir) au cours de la période de l'étude et la vitesse à laquelle le processus se produit.

Dans le modèle à trois états, la probabilité globale qu'une des transitions individuelles de l'état  $i$  à  $j$  (quand  $(m \rightarrow \infty)$ ), a une solution sous la forme:

$$\text{Formule 21 :} \quad \Pr\{i \rightarrow j\} = \frac{P_{ij}}{1-P_{ij}}$$

On peut maintenant utiliser les distributions de probabilité pour déterminer le temps prévu à la première infection (c.-à-d la durée moyenne de l'infection initiale pour un individu susceptible, étant donné que l'individu devient infectés) et le temps prévu de la guérison (c.-à-d durée moyenne de l'infection). Définie come suit :

$$\text{Formule 22 :} \quad E[\tau_{ij}^{(1)}] = \frac{\sum m f_{ij}^{(m)}}{\Pr\{i \rightarrow j\}}$$

### I.2.2.6 Les avantages et les limites de chaines de Markov :

#### ✓ Les avantages :

Le modèle de Markov a la capacité :

- d'être utilisé comme un modèle flexible qui peut être appliqué dans des contextes différents en utilisant le modèle d'utilisation et permettant la variation géographique.
- de mesurer l'aspect aléatoire du modèle d'utilisation de n'importe quelle population donnée.

#### ✓ Les limites :

Malgré les avantages de l'approche de modèle de Markov, il ya quelques limitations :

- Les probabilités d'estimation peuvent parfois ne pas correspondre correctement aux différents paramètres d'étude tels que l'espace.
- Lorsque l'espace d'états devient grand, l'algorithme devient lent et des problèmes numériques peuvent se produire.
- Des difficultés peuvent également se produire si il ya de grandes fluctuations dans la taille de la population totale ; tandis que le modèle d'observation pourrait facilement faire face à ces fluctuations par des dénominateurs différents, les changements dans la dimension de la chaîne de Markov sous-jacente serait plus difficile à tenir.

C'est pour cette raison que la communauté scientifique s'est tournée vers d'autres outils de simulation, comme les automates cellulaires.

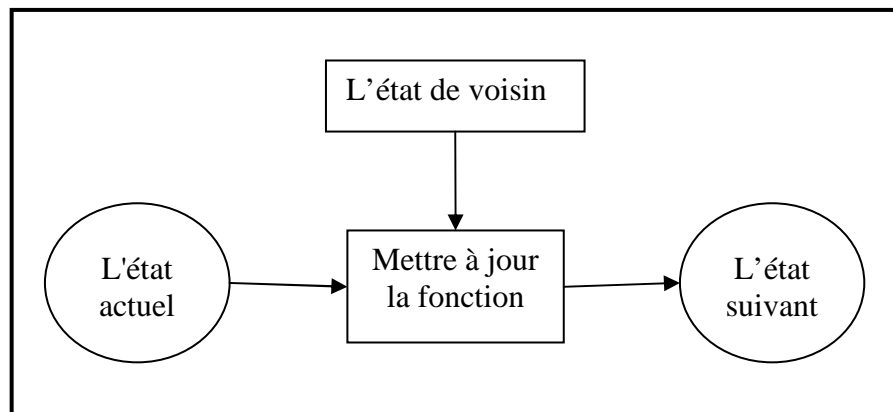
### I.3 Les automates cellulaires :

Les Automates Cellulaires (CA), proposés par Von Neumann et Ulam en 1948, ont été largement utilisés pour simuler l'évolution spatio-temporelle de système complexe. La recherche de Fu a indiqué que l'hétérogénéité spatiale peut être incorporée à un modèle épidémique d'AC [54]. Mikler et autres [42] ont proposé un paradigme cellulaire stochastique global des automates, qui a incorporé des contraintes géographiques, démographiques et migratrices. Zhang et al. [62] ont étudié les impacts que la su-urbanisation avait portés à la transmission de maladies infectieuses par le modèle d'automate cellulaire.

### I.3.1 Définition :

Les automates cellulaires (CA) se caractérisent par leur discrétisation de l'espace et du temps [19]. Typiquement un automate cellulaire consiste en un diagramme où chaque nœud est un automate à états finis ou une cellule. Ce graphique est généralement sous la forme d'un réseau bidimensionnel dont les cellules évoluent selon une fonction de mise à jour globale appliquée uniformément sur toutes les cellules. Comme arguments, cette fonction de mise à jour prend l'état actuel de la cellule et les états des cellules dans son voisinage d'interaction comme le montre la figure 10.

Comme les automates cellulaires évoluent, la fonction de mise à jour permettra de déterminer comment, des interactions (microscopiques ou locales) s'influencent les unes sur les autres pour le comportement global macroscopique d'un système complet.



*Figure 10 : Les transitions d'état dépendent des Etats du voisinage.*

### I.3.2 Modèle des automates cellulaires pour la dynamique des maladies :

Certains modèles ont utilisé des règles de mise à jour déterministes [23], mais les règles probabilistes semblent refléter la nature avec plus de précision [46, 41].

#### I.3.2.1 Définition de la cellule :

Une cellule représente une région de même taille contenant une population spécifique. Les différentes cellules auront des populations différentes, c.-à-d. l'utilisateur est en mesure de définir la zone physique du paysage qui est modélisée par une seule cellule en ajustant divers paramètres de propagation de l'épidémie.

Pour un modèle épidémique, il faut prendre soin de différencier les cellules à partir des individus qui se trouvent à l'intérieur de ces cellules. Chaque cellule possède les attributs suivants qui sont utilisés pour déterminer la différence de densité de population et de la mobilité, généralement déterminée par des facteurs géographiques (spatiales) des fonctionnalités telles qu'urbaines ou rurales, et des mouvements limités d'un lieu à un autre [54].

- La capacité de charge,
- La population totale,
- Sous-population susceptible,
- Sous-population infectieuse,
- Sous-population guérit.



### I.3.2.2 Paramètres réglables de propagation :

Ce qui suit est une liste composite de paramètres de propagation de l'épidémie telle qu'elle est utilisée par les modèles épidémiques existants [17, 18], en particulier ceux des agents pathogènes qui peuvent survivre en dehors du corps d'hôtes. Cette liste n'est pas exhaustive, mais elle contient ce qui peut être considéré comme les facteurs les plus importants qui représentent le comportement d'une épidémie.

- Rayon de voisinage.
- Probabilité de mouvement.
- Probabilité d'immigration.
- Taux de natalité.
- Taux de mortalité.
- La morbidité du virus.
- Probabilité d'infection vectorielle.
- probabilité d'infection de contact.
- Probabilité d'infection spontanée.
- Probabilité de récupération.
- Probabilité de ré-susceptibilité.

### I.3.2.3 Algorithme de mise à jour de cellule [54]:

La fonction de mise à jour de cellule est utilisée pour faire évoluer le nouvel état de chaque cellule. Cette fonction prend comme arguments tous les paramètres décrits dans la liste précédente avec les informations d'état à partir des cellules dans le quartier de l'interaction de la cellule en question.

L'algorithme de mise à jour de cellule est effectué en deux phases: la phase de mouvement et la phase d'infection. Il est important de noter que les effets de la phase de mouvement sont instantanés, donc, les populations de cellules sont immédiatement mises à jour afin de refléter des descentes d'accueil. Au cours de la phase d'infection, bien que mis en œuvre séquentiellement sur le réseau, chaque-cellule évolue de manière synchrone avec toutes les autres.

- **Phase de mouvement :**

1. Sélectionnez une cellule aléatoire de l'automate.
2. Pour chacun des individus dans la cellule, choisir au hasard une cellule voisine et déplacer l'individu en cette cellule. Ce mouvement dépend du paramètre de probabilité de mouvement décrit plus tôt et de la cellule de destination n'étant pas pleine.
3. Répétez l'étape « 1 », jusqu'à ce que toutes les cellules dans l'automate ont été comptabilisées.

- **Maladies infectieuses et phase de récupération :**

La commande des événements pendant la phase d'infection et de rétablissement est telle que des opérations semblables sont effectuées consécutivement ; toutes les opérations affectant les individus sont traitées avant que des infections soient calculées.

1. Sélectionnez la première cellule.
2. Déduire les décès naturel de la population cellulaire.
3. Déduire les décès dus à la morbidité du virus.
4. Ajouter à la population toute les nouveau-nés.
5. Ajouter toute la population immigrante.
6. Calculer les infections d'intra-cellule (vectorisé).

7. Calculer les infections d'inter-cellule (contact).
8. Calculer les infections spontanées.
9. Calculer les rétablissements d'individus.
10. Calculer les ré-susceptibles.
11. Répétez l'étape « 1 » pour la cellule suivante jusqu'à ce que toutes les cellules soient prises en compte.

### **I.3.3 Les avantages et les limites des automates cellulaires :**

Les automates cellulaires sont considérés comme une approche standard pour étudier les systèmes complexes. En effet, un automate cellulaire représente une grille de «cellules» pouvant chacune prendre un état parmi un ensemble fini. L'avantage d'automate cellulaire par rapport aux autres approches tel que les modèles mathématiques est d'ajouter une composante spatiale de la simulation. Cependant, il y a deux limites à l'utilisation des automates cellulaires. En effet, la grille est généralement artificielle (non liée au phénomène étudié). Cet inconvénient a été contourné par la mise en œuvre des automates cellulaires en utilisant la grille irrégulière [55]. La seconde limite est que les automates cellulaires ne peuvent pas gérer les individus et leur mobilité dans l'environnement géographique. Cela semble être une contrainte importante lorsque l'on considère les phénomènes sociaux dans lesquels la mobilité des personnes doit être simulée.

Les automates cellulaires (AC) ont un intérêt évident pour la modélisation épidémiologique. La représentation du territoire qu'ils introduisent correspond à un ensemble de cellules de forme identique, en général, ayant chacune des caractéristiques de milieu, d'individu, de population ; des fonctions d'état permettent de caractériser l'évolution de chaque cellule en fonction de son état et de celui de ses voisines ; les aléas sont introduits par les interactions entre éléments.

Cependant, cette formalisation ne permet pas aisément de prendre en compte des entités décisionnelles qui influencent le comportement des automates cellulaires. C'est pourquoi les systèmes multi-agents (SMA) trouvent un réel engouement dans le domaine de la modélisation épidémiologique. La conception d'un SMA se fonde sur la formalisation d'interactions locales entre des agents et avec leur environnement [65].

### **I.4 Les systèmes multi-agent :**

Un système multi-agents (SMA) est une intégration de la théorie des systèmes adaptatifs complexes, l'intelligence artificielle distribuée et les techniques de vie artificielle. Il a été un moyen important dans l'analyse et la simulation des systèmes complexes et a été largement utilisé dans la simulation épidémique, économique, politique, sociale, écologique, ...etc. [10-26].

L'utilisation de l'approche système multi-agents pour la modélisation du système épidémique est devenue populaire pour de nombreux chercheurs. Développer un modèle de simulation à l'aide de ces approches consiste à modéliser les entités par des agents.

#### **I.4.1 Définition de système multi-agent :**

Un système multi-agents est constitué de composants (entités) qui représentent les caractéristiques du système. Les entités communiquent les unes avec les autres et avec l'environnement dans lequel elles vivent et sont modélisées et mises en œuvre en utilisant des agents [10, 47]. Les agents ont des comportements et des caractéristiques et ils représentent les différentes composantes qui forment le modèle.

Ils ont aussi un protocole de communication qui les aide à comprendre les messages et l'échange d'informations entre eux. Le modèle est le résultat des caractéristiques et des comportements des agents, de leur interaction et avec le milieu dans lequel ils vivent [26]. Les caractéristiques et les comportements des agents dans un système multi-agent peuvent être considéré selon deux aspects: interne et externe. L'aspect interne correspond aux caractéristiques et aux comportements internes des agents tandis que l'aspect externe comprend les comportements et les caractéristiques des agents lors de l'interaction avec d'autres agents et l'environnement auquel ils appartiennent [02].

D'après [04], le système multi-agent englobe 3 sous-systèmes : un SMA pour la simulation des épidémies, un SMA pour la détection d'éventuelles épidémies et un système d'aide à la décision exploitant des connaissances médicales pour diagnostiquer des maladies et des épidémies. Chaque agent du système de détection d'épidémies possède ses propres connaissances pour établir les diagnostics en relation avec les rôles qu'ils jouent au sein de l'organisation et de l'environnement. La prise de décision est ainsi répartie.

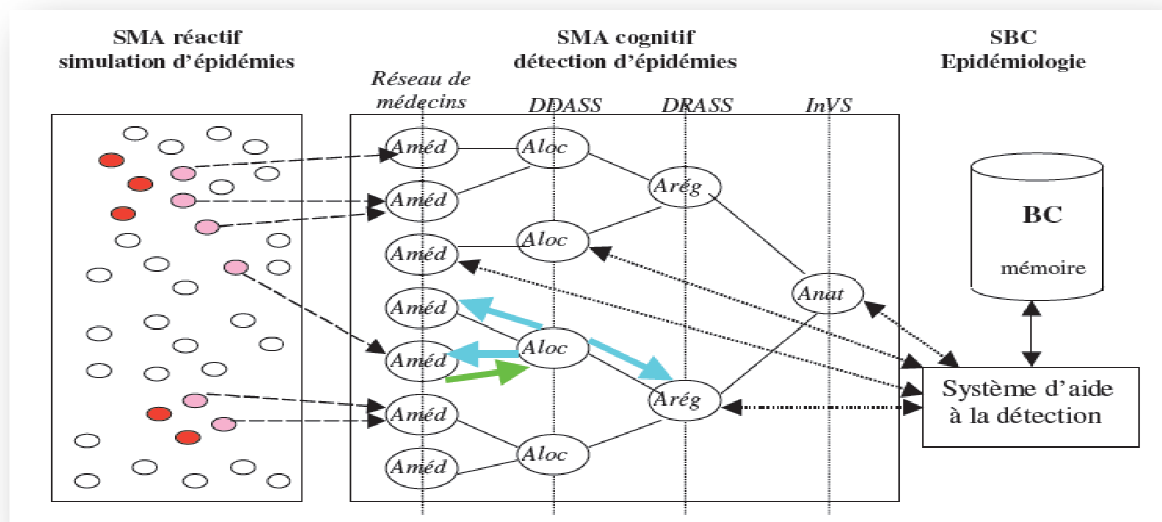


Figure 11 : L'architecture globale du système extraire de [04]

#### I.4.2 Les SMA et les modèles épidémiques :

Le SMA réactif, apparenté aux systèmes mis en œuvre dans les projets de vie artificielle [29], est composé de deux types d'agents aux comportements essentiellement réactifs :

- Les agents *contaminateurs* (*Acont*). Ce sont des agents d'infections, porteurs des maladies admises dans le système (vecteurs de la contamination), notamment les maladies à déclaration obligatoire [05]. Ils disparaissent lorsque la transmission à un agent *individu* est effectuée.
- Les agents *individu* (*Aind*). Ils peuvent être soit sains, soit contaminés. Dans ce dernier cas ils consultent leur médecin.

Un agent *contaminateur* est introduit localement par un agent de simulation qui active les maladies (grippe, méningite, coqueluche, listériose,...). Il peut, en raison de sa proximité, infecter un agent *individu* sain. Ce dernier devient porteur de la maladie et peut la véhiculer dans son environnement évolutif (déplacements).

### I.4.3 Les SMA de détection des épidémies [04]:

Ce SMA de détection et d'alerte, qui doit permettre une réaction rapide des autorités sanitaires, reprend l'organisation du système de santé public. Il comprend 4 niveaux d'agents cognitifs (l'individu est doté d'une représentation symbolique du monde à partir de laquelle il est capable de formuler des raisonnements), dont les rôles sont distincts :

➤ Les agents *médecins* (*Améd*), constitués en réseaux (notamment le réseau national de médecins sentinelles), ils représentent le premier niveau du système de santé en relation directe avec les malades. Ils ont pour rôle de recenser des symptômes, de diagnostiquer des maladies et de recueillir les informations à communiquer aux agents DDASS.

➤ Les agents *DDASS* (*Aloc* et *Ains*, Direction Départementale d'Action Sanitaire et Sociale) ont des fonctions de consultation, de conseil, de contrôle et de communication avec les médecins et les laboratoires. Leur mission est de fournir une aide au diagnostic pour les médecins, une remontée d'information aux instances supérieures et une mise en application des directives nationales pour la lutte ou la prévention de maladies.

➤ Les agents *DRASS* (*Areg*, Direction Régionale d'Action Sanitaire et Sociale) sont des agents centralisateurs (recueil d'informations régionales). Ils transmettent des informations à l'agent *InVS* ou des décisions sanitaires aux agents *DDASS*. Ce niveau a cependant un rôle limité dans l'organisation, car il est bien souvent court-circuité.

➤ Les agents *nationaux* dont l'agent *InVS* (*Anat*, Institut de Veille Sanitaire, l'organisme national de surveillance de l'état de santé de la population) collectent des informations pour assurer un rôle de contrôle/décision sur le territoire national ou établir des conclusions/rapports statistiques ou qualitatifs sur des phénomènes épidémiologiques.

### I.4.4 Modélisation des interactions [04]:

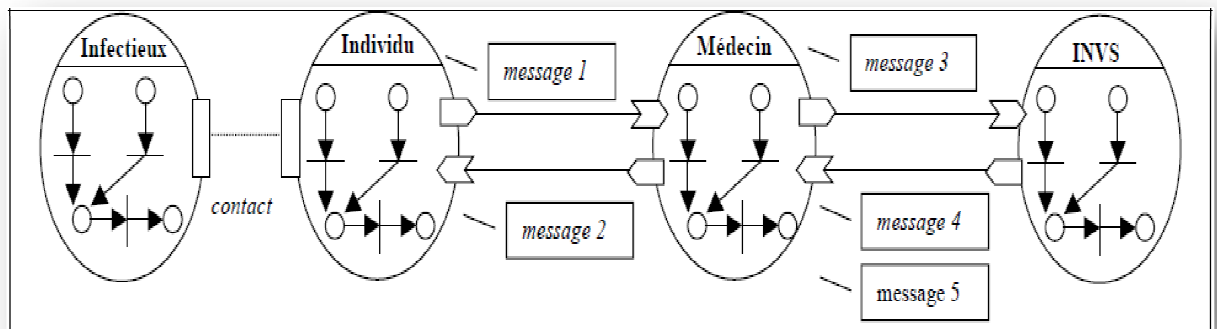


Figure 12 : Schéma d'interaction du système de détection d'épidémie.

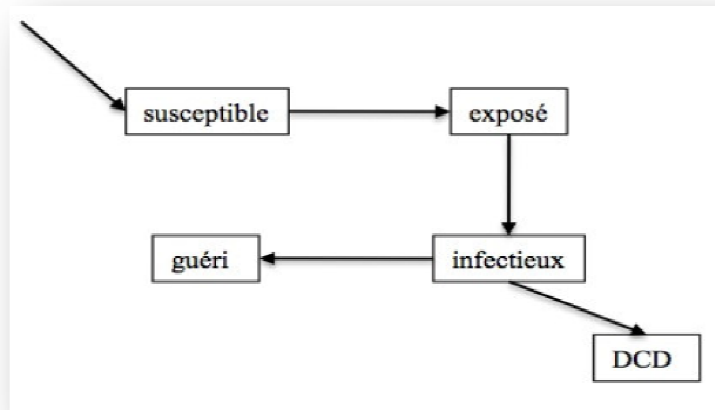
La figure ci-dessus présente les interactions principales traitées par le système de simulation d'épidémie correspondant au scénario de contamination d'un agent individu, à savoir le contact avec l'agent infectieux, le dialogue avec l'agent médecin traitant du malade, puis l'échange d'informations entre l'agent médecin et l'agent de l'INVS :

- message 1 :  $\langle \text{message\_consultation}, \text{Individu}(X), \text{Médecin}(Y), \text{exprime}(\text{symptomes}) \rangle$
- message 2 :  $\langle \text{message\_traitement}, \text{Médecin}(Y), \text{Individu}(X), \text{affirme}([\text{maladie}, \text{durée}, \text{traitement}]) \rangle$
- message 3 :  $\langle \text{message\_déclaration}, \text{Médecin}(Y), \text{INVS}(Z), \text{declare}(\text{maladie}) \rangle$
- message 4 :  $\langle \text{message\_mesure\_de\_contrôle}, \text{INVS}(Z), \text{Médecin}(Y), \text{ordonne}(\text{mesures}) \rangle$

- message 5 :  $\langle \text{message\_mesure\_préventive}, \text{INVS}(Z), \text{Médecin}(Y), \text{informe}(\text{mesures}) \rangle$
- contact : perception incidente (réactive) et plutôt antagoniste, du contact avec l'agent Infectieux.

#### I.4.5 Spécification du modèle SIER [15]:

Le modèle présenté est de type SEIR. L'individu exposé est infecté mais ne peut pas contaminer d'autres individus, contrairement à l'individu infectieux qui lui est infecté mais peut en contaminer d'autres.



*Figure 13 : Phases de transition pour un agent*

L'agent est dans un premier temps susceptible d'attraper le virus. Il restera à ce stade tant qu'il ne sera pas en contact avec un individu infectieux. Si tel est le cas, il devient exposé c'est-à-dire qu'il sera infecté mais durant une certaine période, il ne pourra transmettre le virus à un agent. Il devient ensuite infectieux et peut donc transmettre le virus. L'agent devient ensuite immunisé car au cours de la période de propagation du virus, un agent ne peut être infecté qu'une fois. Il peut également être immunisé suite à la prise d'un vaccin sur cette même période. Il en ressort qu'un agent qui n'est pas malade et qui, de surcroît, est immunisé ne sera jamais malade sur la période considérée.

Par définition, un malade déclaré est un patient qui a consulté et pour lequel le diagnostic s'est révélé positif. Nous faisons l'hypothèse qu'il reste chez lui pendant un certain nombre de jours et que par la suite il est immunisé.

Globalement, le modèle individu peut être illustré de la façon suivante :

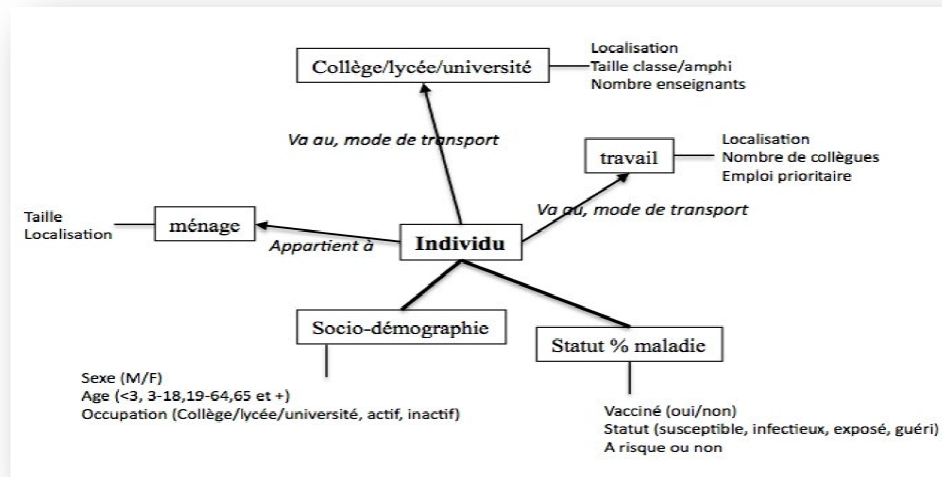


Figure 14 : Caractéristiques d'un agent

Chacun des individus (agents) appartient à un ménage dont la taille et la localisation sont connues. Chaque agent se déplace d'un lieu géographique à un autre au moyen d'un type de transport (privé ou commun). Les bases de données permettent de connaître la matrice des flux de transport entre ces différents lieux (données INSEE). L'agent est caractérisé par son statut par rapport à la maladie :

- ✓ Vacciné ou non : cela nous permettra de juger de son immunité.
- ✓ Son statut (S, E, I, ou R).
- ✓ Sujet à risque ou non (asthmatique, femme enceinte...).

Des informations sociodémographiques sont également connues à son sujet :

- ✓ Son sexe.
- ✓ Son âge.
- ✓ Sa catégorie socioprofessionnelle.

Il est en effet important de connaître la catégorie socioprofessionnelle des agents, certains devant être protégés en cas de risque sanitaire. C'est le cas notamment des personnels de santé (médecins, infirmières...), des personnels de sécurité (pompiers, policiers...), ainsi qu'un certain nombre de salariés travaillant dans des secteurs sensibles (centrales nucléaires...). Les agents qui jouent un rôle dans la chaîne décisionnelle doivent être aussi protégés prioritairement.

Au cours de la journée, un agent est amené à effectuer un certain nombre de déplacements « aller-retour » où il sera soit seul soit en groupe pour des raisons professionnelles (collège, lycée, université, lieux de travail) ou privées. Le transport privé est postulé comme étant tout mode de transport où l'agent se déplace seul, sans contact. Il n'y a donc pas de contamination dans ce cas. Les différents modes de déplacement sont pris en compte dans le modèle de manière à intégrer les possibilités de contamination dans les transports en commun. Noter qu'un agent peut aussi prendre la décision de ne pas se déplacer au cours d'une journée.

#### I.4.6 Les avantages et les limites des SMA :

Liu et al. [37] et Deng et al. [16] ont utilisé la méthode SMA pour simuler les systèmes épidémiques. Toutefois, ce type de modèle présente certains inconvénients. Bien que l'épidémie soit généralement reconnue comme survenant au fil du temps, il est évidemment un processus impliquant l'espace [44, 06]. Mais la plupart des modèles épidémiques SMA existants sont principalement portés sur les impacts des paramètres d'infection tels que le taux

d'infection et le taux de guérison. Certaines recherches Abordées le processus spatiale de transmission épidémique. Par exemple, Gong et al. [25] a conçu un prototype de système basé sur la plate-forme d'environnement géographique virtuelle pour réaliser une simulation multi-agent de transmission du SRAS dans une communauté virtuelle. Cependant, la plupart de ces modèles épidémique basée sur SMA ne prennent pas toujours en compte l'influence des relations sociales entre les agents.

### **I.5 Conclusion :**

La modélisation épidémiologique est un outil intéressant qui peut aider les épidémiologistes à identifier et à évaluer des approches existantes et/ou nouvelles pour la prophylaxie des maladies infectieuses et l'atténuation des risques. L'intérêt des modèles épidémiologiques réside dans leur capacité à étudier des scénarios hypothétiques et à fournir aux décideurs des éléments permettant d'anticiper les conséquences de l'incursion d'une maladie et l'impact des stratégies d'intervention.

Les outils de modélisation sont très répandus en modélisation biologique, et en particulier en épidémiologie De nombreux modèles ont été définis afin de décrire l'évolution d'une maladie dans une population, mais ces modèles sont loin d'être exhaustive. L'une des raisons principales de cette limitation réside dans le fait qu'on regarde les systèmes issus de la modélisation épidémiologique comme étant des systèmes dynamiques polynomiaux généraux, alors que ces systèmes ont des progrès remarquables. Il est donc naturel de penser à utiliser d'autres outils tels que l'algèbre de processus « Bio-PEPA ».

## **Introduction :**

Malgré l'interprétation des méthodes de modélisation dans la dynamique des épidémies comprenant principalement les équations différentielles, les chaînes de Markov, les automates cellulaires, et système multi-agents, ils ne sont pas satisfaisants pour expliquer les phénomènes épidémiologiques. Pour cette raison les experts s'appuient habituellement sur un nouvel outil de modélisation « les algèbres des processus », ainsi que sur la simulation pour essayer de comprendre le comportement de ces systèmes.

Dans ce chapitre nous présentons un nouvel outil de modélisation « Bio-PEPA », qui a eu ces dernières années, un intérêt considérable dans l'application de la modélisation des systèmes épidémiques.

## **II.1 Les algèbres de processus :**

### **II.1.1 Définition :**

L'algèbre de processus est un formalisme algébrique qui représente une abstraction, utile pour décrire les systèmes qui peuvent être considérés comme des compositions de divers composants individuels, chacun présente des comportements spécifiques. Un système peut être considéré comme l'interaction de plusieurs comportements. Le comportement lui-même peut être considéré comme les changements dynamiques dans le système tel que les événements, les actions ou les évolutions. Dans une algèbre de processus, un système peut être modélisé par des processus qui interagissent les uns avec les autres par le biais d'un ensemble de combinatoires. Ces interactions peuvent potentiellement changer la structure ou le comportement des processus sous-jacents. Le comportement du système dans son ensemble est dérivé en utilisant un raisonnement formel [35].

### **II.1.2 sémantique opérationnelle :**

La partie la plus importante d'une algèbre de processus est l'ensemble des opérateurs qu'elle utilise et de leur signification. Ils définissent les interactions entre les processus et le changement subséquent (ou pas) de la conduite du système. Nous présentons les trois plus importants types des opérateurs présents dans les différents algèbres de processus [35]:

#### **II.1.2.1 Composition parallèle :**

Cet opérateur est généralement représentée comme  $P \mid Q$  (avec  $P$  et  $Q$  étant des processus individuels), il définit deux processus s'exécutant en parallèle, l'interaction et la synchronisation avec l'autre en envoyant des messages par le biais des canaux de communication. Toutes les algèbres de processus contiennent l'opérateur de composition parallèle.

#### **II.1.2.2 Composition Alternative :**

Cet opérateur prend deux procédés concurrents  $P$  et  $Q$  comme opérandes et le résultat est un processus qui peut se comporter soit comme  $P$  ou  $Q$ , suivant le processus qui va compléter ses premières actions.

#### **II.1.2.3 Composition séquentielle :**

Il s'agit d'un type d'opérateur bien connu des autres modèles de calcul telles que la programmation séquentielle. Il est généralement encapsulé dans d'autres types d'opérateurs, et il détermine un processus qui est le résultat de la composition des autres processus d'une manière temporelle.



En utilisant le raisonnement algébrique, plusieurs calculs peuvent être effectués sur les processus qui composent un système concurrent. En utilisant le même raisonnement d'un système plus complexe peut être progressivement construit en combinant des éléments plus simples en utilisant les opérateurs fournis par l'algèbre de processus. Ceci est accompli par une procédure de réduction qui est basé sur les axiomes fournis par l'algèbre. Une algèbre de processus définit généralement les processus composants élémentaires qui peuvent être combinés pour construire un système plus complexe.

### **II.1.3 Notions d'équivalence :**

D'autre part, un système complexe peut être remplacé par un système plus simple, en utilisant des notions d'équivalence de l'algèbre de processus. Les notions d'équivalence diffèrent entre les algèbres de processus et entre eux. Nous présentons deux types généraux d'équivalences entre les algèbres de processus d'une manière simplifiée, comme mentionné dans [31]:

#### **II.1.3.1 équivalence structurelle :**

Deux composants dans un modèle sont dits équivalents sous une notion d'équivalence structurelle, s'ils partagent la même structure. Puisque la structure est une quantité observable, on peut considérer la structure actuelle et la structure observable.

En considérant la structure observable des composants internes d'une structure ne peut être considérée lorsque l'on considère différents composants ainsi, ce qui donne ces deux composants équivalents selon leur structure observable.

#### **II.1.3.2 Des équivalences basées sur la bi-similarité :**

Ces types d'équivalences prennent en considération les aspects spécifiques du comportement des composants. Si deux composants partagent le même comportement observable dans des circonstances définies, puis elles sont considérées comme bi-similaires. Encore une fois, on peut considérer le comportement global du composant ou certains aspects spécifiques de celui-ci. Les composants qui montrent le même comportement que sous ces aspects peuvent être considérés comme équivalents.

### **II.1.4 L'utilité d'équivalences :**

Par le raisonnement de l'algèbre de processus, les systèmes complexes et les modèles leurs correspondants, peuvent être simplifiés en des aspects spécifiques intéressants à l'observation d'un système. Ceci constitue un moyen efficace à la réduction de la complexité des systèmes modélisés par une algèbre de processus. La particularité de cette méthode est que la simplification s'effectue par un raisonnement formel à l'inverse des autres approches qui adoptent des techniques approximatives [61, 56].

### **II.1.5 Applications :**

Les algèbres de processus ont d'abord été développées afin de traiter officiellement avec des systèmes concurrents (des systèmes composés de processus qui s'exécutent en parallèle et en interaction les uns avec les autres), ce qui est un terme qui englobe une grande partie des applications informatiques telles que les réseaux informatiques et les systèmes parallèles. L'algèbre de processus est venue en 1982 par Bergstra et Klop dans leur travail à savoir l'algèbre de processus communicants [32], mais les pierres de construction, où établies avant que des travaux de Milner [40] et Hoare [32], qui créent de façon indépendante leur propre formalismes pour faire face à la concurrence.

Les algèbres de processus ont été principalement utilisés dans le domaine de l'informatique pour la vérification des systèmes de protocoles réseaux [51], les systèmes de

sécurité critiques [42], les systèmes logiciels [01] et de services Web [49]. Récemment, les algèbres de processus ont été appliquées pour la modélisation des systèmes biologiques.

### **II.1.6 Les algèbres de processus dans les systèmes biologique:**

Avec le développement des systèmes biologique comme un domaine distinct scientifiques, de nouvelles méthodes pour décrire ces derniers sont de plus en plus en cours de développement. La première étude qui utilise la sémantique d'une algèbre de processus pour modéliser et décrire qualitativement et quantitativement un réseau biochimique est l'œuvre de Priami, Regev, Shapiro et Silverman [14]. La raison principale de ce travail tel que décrit par les auteurs est que les tentatives précédentes pour la modélisation de réseaux biochimiques n'ont pas pu intégrer pleinement la dynamique et les détails biochimiques du système dans son ensemble.

Leur approche consistait à représenter le système dans une variante stochastique de l'algèbre de processus connu sous le nom  $\pi$ -calcul, qui a été spécialement conçu pour l'étude du réseau sous-jacent biochimique d'une manière quantitative. Leur travail a abouti à un modèle qui décrit et intègre les composants et les interactions du réseau en un niveau élevé. L'idée principale était que les molécules du système réactif peuvent être représentées en tant que processus dans le  $\pi$ -calcul, tandis que les interactions chimiques entre les réactifs ont été modélisées comme des transmissions de canaux. Beaucoup d'autres œuvres liées à l'application des algèbres de processus pour la modélisation de réseaux biochimiques ont suivi [40, 48, 58, 13, 03, 11].

Ces travaux ont élucidé plusieurs caractéristiques souhaitables d'algèbres de processus qui constituent leur utilisation dans le spectre de la modélisation des systèmes biologiques intéressantes :

#### **II.1.6.1 La modélisation formelle :**

Le modèle d'un système biologique avec l'utilisation d'une algèbre de processus est bien défini en vertu de ses sémantiques opérationnelles, il n'y a donc aucune ambiguïté dans le modèle.

#### **II.1.6.2 La compositionnalité de composants :**

La capacité de composer un système biologique complexe à partir des composants le constituant, en utilisant la sémantique opérationnelle et le raisonnement formel, sans perdre les détails internes dans le processus.

#### **II.1.6.3 La simplification du modèle :**

Les notions d'équivalence des algèbres de processus peuvent être utilisées pour la simplification efficace du modèle, sous des hypothèses spécifiques qui sont des choix du modélisateur. La capacité à simplifier un modèle utilisant le raisonnement formel est un atout majeur des algèbres de processus.

### **II.2 Le langage PEPA (Performance Evaluation of Process Algebra):**

La motivation pour l'algèbre de processus basés sur des techniques d'analyse quantitative des systèmes informatiques ont été présentés en détail par [45, 30]. Quelques-uns des avantages d'une telle approche sont les suivants:

- Le système est représenté comme un ensemble d'agents actifs qui coopèrent pour obtenir le comportement du système. Ce paradigme coopérateur est particulièrement apte pour la modélisation de nombreux systèmes informatiques modernes.

- Le raisonnement de composition est une partie intégrante du langage de modélisation.
- La définition formelle précise la tâche de fournir des outils pour la manipulation du modèle, la simplification et à l'analyse.
- L'algèbre de processus a une importance croissante en tant que méthodologie [39, 40] conception et ainsi cette approche offre la possibilité d'intégrer l'analyse des performances dans le processus de conception du système.

Il était important lors de la conception du langage PEPA de conserver les caractéristiques clés d'une algèbre de processus qui avait motivé la démarche: la compositionnalité, la parcimonie, et l'existence d'une définition formelle. Cependant, il était également nécessaire d'intégrer les fonctionnalités pour rendre le langage approprié pour capturer les informations liées à la performance sur le système. Cette information supplémentaire peut être ajoutée sous forme d'annotation à un modèle existant ou de conception.

### II.2.1 Terminologie de PEPA [66]:

Dans PEPA, un système est décrit comme une interaction de composants et de ces composants exécutants des actions, individuellement ou en coopération, dans les activités. Les composants correspondent à des sous-structures identifiables dans le système, ou des rôles dans le comportement du système. Ils représentent les unités actives au sein d'un système; les activités de capturer les actions de ces unités. Par exemple, une file d'attente peut être considérée comme étant composée d'une composante d'arrivée et un composant de service qui interagissent pour former le comportement de la file d'attente.

Un composant peut être atomique ou peut être lui-même composé de composants. Ainsi, la file d'attente dans l'exemple ci-dessus peut être considéré comme un composant. Chaque composant a un comportement qui est défini par les activités dans lesquelles il peut s'engager. Actions de la file d'attente peut être accepté, quand un client entre dans la file d'attente, le service, ou de la perte, quand un client se détourne en raison d'une mémoire tampon complète.

Chaque activité a un type d'action. On suppose que chaque action discrète à l'intérieur d'un système est de type unique et il y a un ensemble dénombrable « A », de tous les types possibles. Les types d'action dans PEPA correspondent aux actions du système modélisé. Il y a des situations où un système est la réalisation de certaines actions (ou d'une séquence d'actions) dont l'identité est inconnue ou peu d'importance. Pour capturer ces situations, il y a un type d'action distingué, qui peut être considéré comme le type inconnu. Les activités de ce type sont privées de l'élément dans lequel ils se produisent.

Chaque activité de PEPA a une durée associée qui est une variable aléatoire avec une distribution exponentielle. Comme une distribution exponentielle est uniquement déterminée par son paramètre, la durée d'une activité peut être représentée par un paramètre nombre réel unique. Ce paramètre est considéré comme le taux d'activité (ou tout simplement le taux), il peut être n'importe quel nombre réel positif, ou le symbole distinctif **T**, qui doit être lu comme « indéterminée ».

L'exemple illustré ci-dessous, décrit un système de gestion de file d'attente exprimé en une structure de PEPA.

La M/M/1/N/N est une file d'attente dans laquelle le processus d'arrivée est suspendu lorsque le buffer est plein, est représentée comme suit:

$$\begin{aligned}
 Arrival_0 &\stackrel{def}{=} (accept, \lambda).Arrival_1 \\
 &\quad \vdots \\
 Arrival_i &\stackrel{def}{=} (accept, \lambda).Arrival_{i+1} + (serve, \tau).Arrival_{i-1} \quad 1 \leq i \leq N-1 \\
 &\quad \vdots \\
 Arrival_N &\stackrel{def}{=} (serve, \tau).Arrival_{N-1} \\
 Server &\stackrel{def}{=} (serve, \mu).Server \\
 Queue_0 &\stackrel{def}{=} Arrival_0 \boxtimes_{\{serve\}} Server
 \end{aligned}$$

Figure15 : exemple de file d'attente

Chaque activité,  $\alpha$ , est définie comme une paire  $(\alpha, r)$ , où  $\alpha \in \mathbf{A}$  est le type d'action et  $r$  est le taux d'activité. Il s'ensuit qu'il existe un ensemble d'activités,  $Act \subseteq \mathbf{A}^* \mathbb{R}^+$ , où  $\mathbb{R}^+$  est l'ensemble des nombres réels positifs avec le symbole  $\mathbf{T}$ .

Lorsqu'elle est activée, une activité  $(\alpha, r)$  va retarder pour une période déterminée par sa distribution associée, notée  $F_a(t) = 1 - e^{-rt}$ .

### II.2.2 La syntaxe et la sémantique de PEPA [66]:

Les composantes et les activités sont les primitives du langage PEPA qui fournit également un petit ensemble de combinaisons.

Comme expliqué dans la section précédente, le comportement d'un composant se caractérise par ses activités. Cependant, ce comportement peut être influencé par l'environnement dans lequel le composant est placé.

Les combinateurs du langage permettent aux expressions et termes, d'être construits afin de définir les interactions entre les composants entreprenants des actions.

La syntaxe des termes dans PEPA est définie comme suit:

**Formule 23 :** 
$$P ::= (\alpha, r).P \mid P \stackrel{a}{\parallel} Q \mid P + Q \mid P / L \mid X|A$$

**Préfixe:** le Préfixe  $(\alpha, r).P$  est le mécanisme fondamental par lequel les comportements de composants sont construits. La composante  $(\alpha, r).P$  exerce une activité  $r$ , qui a le type d'action  $\alpha$  et une durée qui est une loi exponentielle de paramètre  $r$ . Le temps pris pour l'activité pour compléter sera  $\Delta T$ . Le composant se comporte ensuite comme composant  $P$ .

Il y a toujours une ressource implicite, une ressource sous-jacente de faciliter les activités de la composante qui n'est pas explicitement modélisés.

Ainsi, le temps écoulé avant la fin d'activité représente l'utilisation de la ressource par le composant permettant l'activité.

**Choix:** le composant  $P + Q$  représente un système qui peut se comporter soit comme  $P$  ou  $Q$ .  $P + Q$  permet toutes les activités actuelles de  $P$  et toutes les activités actuelles de  $Q$ .

Celui qui a permis à l'activité de s'accomplir, doit clairement appartenir à P ou à Q. Le système ultérieurement se comportera comme P' ou Q', respectivement, où P' est le composant qui résulte de l'achèvement de P, et de même pour Q'.

Il s'agit d'une hypothèse sous-jacente que P et Q sont en compétition pour la même ressource implicite. Ainsi, le combinateur « choix » représente une concurrence entre les composants.

**Coopération:** Le combinateur coopération  $P \bowtie_l Q$  est en fait une famille indexée de combinateurs, un pour chaque ensemble L possible de types d'action. L'ensemble L, l'ensemble de coopération, définit les types d'action sur lesquels les composantes P et Q doivent se synchroniser ou coopérer, c'est à dire qu'il détermine l'interaction entre les composants.

Toutes les activités de P et de Q qui n'appartiennent pas à L resteront inchangées. Ceux-ci sont appelés des activités individuelles. Ainsi, un composant peut être bloqué, en attendant que l'autre composant soit prêt à participer. Ces activités représentent des situations dans le système lorsque les composants doivent travailler ensemble pour accomplir une action. En général les deux composants doivent effectuer un certain travail, ce qui correspond à leur propre représentation de l'action. Ainsi une nouvelle activité partagée est formée par la coopération  $P \bowtie_l Q$ . Cette activité aura le même type d'action que les deux activités qui contribuent et un taux reflétant le taux du plus lent des participants.

Si une activité a un taux non-spécifiée dans un composant, le composant est passive à l'égard de ce type d'action. Cela signifie que, bien que la coopération de la composante puisse être nécessaire pour atteindre une activité de ce type du composant ne contribue pas à l'œuvre en cause. Un exemple pourrait être le rôle d'un canal dans un système de passage de message: la coopération de la chaîne est essentielle si un transfert doit avoir lieu, mais le transfert ne comporte aucun travail sur la partie du canal.

Contrairement au choix, il est supposé que P et Q ont chacun leur propre ressource implicite.

On suppose que les activités avec les types d'actions dans l'ensemble L exigent la participation simultanée des deux composants, les deux ressources. Le type d'action inconnu  $\tau$ , peut ne pas apparaître dans n'importe quel jeu de coopération.

**Masquage :** Le composant  $P \setminus L$  se comporte comme P, sauf que tous les types d'activités au sein de l'ensemble L sont cachés, ce qui signifie que leur type n'est pas connu à la fin. Au contraire, ils apparaissent comme le type inconnu  $\tau$  et peut être considéré comme un retard interne par le composant.

**La variable X :** Si E est une expression du composant qui contient une variable X, alors  $E\{P \setminus X\}$  désigne le composant formé lorsque chaque occurrence de X dans E est remplacée par la composante P. Plus généralement, un ensemble de variables indexés,  $\tilde{X}$ , peut être remplacé par un ensemble de composants indexée  $\tilde{P}$ , comme dans  $E\{\tilde{X}/\tilde{P}\}$ .

**Constant :**  $A \stackrel{def}{=} P$  Il existe un ensemble dénombrable de constantes. Les constantes sont des composants dont la signification est donnée par une équation tels que  $A \stackrel{def}{=} P$ , qui donne la constante A, le comportement du composant de P est présentés dans la figure 16.

<b>Prefix</b>	$\frac{}{(\alpha, r).E \xrightarrow{(\alpha, r)} E}$	
<b>Cooperation</b>	$\frac{E \xrightarrow{(\alpha, r)} E'}{E \bowtie_L F \xrightarrow{(\alpha, r)} E' \bowtie_L F} \quad (\alpha \notin L)$	$\frac{F \xrightarrow{(\alpha, r)} F'}{E \bowtie_L F \xrightarrow{(\alpha, r)} E \bowtie_L F'} \quad (\alpha \notin L)$
	$\frac{E \xrightarrow{(\alpha, r_1)} E' \quad F \xrightarrow{(\alpha, r_2)} F'}{E \bowtie_L F \xrightarrow{(\alpha, R)} E' \bowtie_L F'} \quad (\alpha \in L)$	<p>where <math>R = \frac{r_1}{r_\alpha(E)} \frac{r_2}{r_\alpha(F)} \min(r_\alpha(E), r_\alpha(F))</math> and <math>r_\alpha(E)</math> is the apparent rate of <math>\alpha</math> in <math>E</math></p>
<b>Choice</b>	$\frac{E \xrightarrow{(\alpha, r)} E'}{E + F \xrightarrow{(\alpha, r)} E'}$	$\frac{F \xrightarrow{(\alpha, r)} F'}{E + F \xrightarrow{(\alpha, r)} F'}$
<b>Hiding</b>	$\frac{E \xrightarrow{(\alpha, r)} E'}{E/L \xrightarrow{(\alpha, r)} E'/L} \quad (\alpha \notin L)$	$\frac{E \xrightarrow{(\alpha, r)} E'}{E/L \xrightarrow{(\tau, r)} E'/L} \quad (\alpha \in L)$
<b>Constant</b>	$\frac{E \xrightarrow{(\alpha, r)} E'}{A \xrightarrow{(\alpha, r)} E'} \quad (A \stackrel{def}{=} E)$	

Figure16 : Les sémantiques opérationnelles de Pepa

Lorsque l'ensemble  $L$  est vide,  $\bowtie_L$  a l'effet de composition parallèle, permettant aux composants de procéder en même temps sans aucune interaction entre eux. La notation plus concise  $P \parallel Q$  (le combinateur parallèle) pour représenter  $P \bowtie_L Q$ , est utilisée.

### II.3 Bio-PEPA :

Bio-PEPA est une algèbre de processus très récemment conçu [14], spécifique pour la modélisation formelle et l'analyse de réseaux biochimiques, y compris les réseaux de régulation génétique, réseaux de transduction du signal et des réseaux métaboliques. Un modèle Bio-PEPA peut être considéré comme un intermédiaire, formel, de la représentation de la composition du système biologique sous-jacente.

#### II.3.1 De PEPA à Bio-PEPA :

L'intérêt récent pour l'application des algèbres de processus pour la modélisation de réseaux biochimiques a donné lieu à plusieurs études concernant l'application de PEPA dans la modélisation des réseaux biologiques [40, 39]. Deux approches différentes ont été utilisées dans [40]:

- **Reagent-centric :**

Dans cette approche l'abstraction des composants du réseau biochimique se produit au niveau des espèces. En effet, les processus chimiques et réactifs représentent les actions représentant des réactions entre les réactifs.

- **Pathway-centric:**

Cette approche est une abstraction plus poussée du système au plus bas niveau. En effet, les processus représentant des réactifs et leurs interactions à un niveau supérieur d'abstraction sont prélevés au moyen d'actions.

Dans ces deux approches, les concentrations de chacune des espèces est discrétisé en niveaux de concentrations. Cependant, dans la deuxième approche la discrétisation se produit à une concentration à gros grain. Le résultat intéressant de l'étude qui a examiné ces deux points de vue était que les modèles étaient équivalents lorsqu'on les examine sous la notion de bi-simulation.

### II.3.2 La Syntaxe de Bio-PEPA [35]:

La syntaxe du langage ressemble fort à son prédécesseur PEPA et l'a enrichi avec quelques fonctionnalités pour exprimer explicitement les coefficients stœchiométriques, comme elle a été dépouillée de d'autres qui ne sont pas pertinentes pour les réseaux biochimiques. Il comprend également une grammaire supplémentaire pour la définition des taux fonctionnels.

#### II.3.2.1 Syntaxe de base :

Nous présentons la syntaxe avec quelques brèves explications ci-dessous:

$$S ::= (\alpha, k) op S \mid S + S \mid C$$

*Formule 24 :*

$$P ::= P \bowtie_l P \mid S(x)$$

$$where op = \uparrow \mid \downarrow \mid \oplus \mid \ominus \mid \odot$$

Les composants S et P sont les principaux constituants du langage. Le composant S est appelé séquentiel tandis que le composant P est appelé un composant du modèle.

- L'élément C est une constante, dans Bio-PEPA est utilisé pour définir un nom, comme une encapsulation d'un composant utile (éventuellement complexe) des espèces.

- La première variante de la grammaire pour la composante des espèces, à savoir  $(\alpha, k) op S$ , est le processus élémentaire définie pour Bio-PEPA et est appelé le combinateur préfixe. où  $\alpha$  est la réaction, où S y participe, et k est le coefficient stœchiométrique de S. L'opérateur « op », définit le rôle des espèces S dans lequel la réaction «  $\uparrow$  » définit un réactif, «  $\downarrow$  » un produit, «  $\oplus$  » un activateur, «  $\ominus$  » un inhibiteur et «  $\odot$  » un modificateur générique. Un modificateur générique est une espèce qui est impliqué dans une réaction biochimique, mais ne peuvent pas être classés explicitement comme activateur ou inhibiteur.

- L'opérateur du choix « + » ne doit pas être confondu avec la somme arithmétique. Quand une espèce S est définie comme  $S1 + S2$ , et les processus S1 et S2 procèdent de façon indépendante, le premier processus accompli, détermine le comportement de l'espèce S. En effet, l'opérateur de choix constitue la composition de remplacement qui, comme mentionné précédemment, est un opérateur commun pour les algèbres de processus.

- L'autre terme dans la grammaire ci-dessus contient le modèle des composants P. Cela peut être soit une composante des espèces, avec le paramètre x indiquant la concentration des espèces comme une valeur absolue réelle, ou un terme de coopération. De la concentration x, il est facile de calculer le nombre de niveaux basés sur la taille du pas que le modélisateur va choisir. Le terme de coopération  $\bowtie$  est l'opérateur de composition parallèle

de Bio-PEPA et est définie pour le composant du modèle. L'indicateur sous le symbole est un sous-ensemble de l'ensemble contenant toutes les réactions se produisant dans le réseau biochimique. Les composants du modèle comprenant le terme de coopération, sont obligés de se synchroniser avec le respect de ce sous-ensemble. Comme il deviendra évident ci-dessous où les règles d'inférence (axiomes) pour Bio-PEPA sera montré, l'indicateur de  $\mathbf{L}$  dans le terme de coopération définit les réactions dans lesquelles les deux espèces qui forment le terme de coopération participent.

### II.3.2.2 Taux fonctionnels :

Chaque action (réaction)  $a_i$  qui appartient au sous-ensemble  $\mathbf{L}$ , est liée à un taux fonctionnel  $f_{a_i}$ . La grammaire pour la spécification des taux fonctionnels est définie dans Bio-PEPA comme suit:

**Formule 25 :**

$$f_{rate} ::= f_a(\bar{k}, \bar{C}) = sk|f_a(\bar{k})$$

$$sk ::= int | float | name | sk + sk | sk \times sk \left| \frac{sk}{sk} \right| sk - sk | sk^{sk} | \exp(sk) | \log(sk) | \sin(sk) | \cos(sk)$$

Où les paramètres  $\mathbf{k}$  et  $\mathbf{C}$  à la première variante de  $f_{rate}$  sont les constantes de vitesse de la réaction et les composants des espèces exprimées en tant que constantes, respectivement. Dans la deuxième variante, les composants des espèces ne sont pas présents car ils peuvent être déduits du contexte des lois de vitesse fonctionnelles. Les taux fonctionnels sont définis de l'extérieur à la définition des composantes du modèle du système Bio-PEPA et leur évaluation se fait au point de l'analyse du modèle.

### II.3.3 Définition d'un système de Bio-PEPA [35]:

Une bonne définition d'un système Bio-PEPA est un **6-uplet** :  $(\mathbf{V}, \mathbf{N}, \mathbf{K}, \mathbf{F}_R, \mathbf{Comp}, \mathbf{P})$ , où :

✓ **V** : l'ensemble de compartiments, chaque élément contenant des informations sur le nom du compartiment, le volume, et l'unité dans laquelle le volume est exprimé.

✓ **N** : l'ensemble d'espèces qui composent le réseau biochimique. Chaque élément contient des informations sur le nom des espèces, la teneur maximale de la concentration, la concentration maximale elle-même, la taille, le compartiment dans lequel se trouve l'espèce et l'unité de concentration.

✓ **K** : l'ensemble des constantes de vitesse. Chaque élément est constitué d'un nom pour la constante de vitesse, une valeur et (éventuellement) une unité pour la valeur. Ces constantes de vitesse apparaissent sur la définition des taux fonctionnels.

✓ **F<sub>R</sub>** : l'ensemble des définitions des taux fonctionnels comme le montre la grammaire pour les taux fonctionnels.

✓ **Comp** : définit les composants espèces indiquées par la grammaire de la syntaxe Bio-PEPA.



✓ **P** : définit les éléments du modèle contenant la description du réseau biochimique en termes de coopération des processus synchronisés dans un ensemble de réactions, tel que décrit dans la grammaire de la syntaxe Bio-PEPA.

Très récemment, deux extensions importantes ont été apportées à Bio-PEPA afin de compléter la définition initiale du langage Bio-PEPA:

- La participation active des composants dans les réactions, et leur inclusion dans la structure de la syntaxe Bio-PEPA et dans le processus de la dérivation des taux. Les composants sont désormais modélisés par la notion plus générique des endroits où un emplacement peut être soit un compartiment ou une membrane. En outre, la taille des compartiments peut être (éventuellement) dépendante du temps.

Un système Bio-PEPA est maintenant étendu comme un *7-tuple*:  $\langle \mathbf{V}, \mathbf{N}, \mathbf{K}, \mathbf{FR}, \mathbf{Comp}, \mathbf{P}, \mathbf{t} \rangle$  où  $\mathbf{V}$  exprime l'emplacement et  $\mathbf{t}$  est une variable non-négative à valeurs réelles du temps exprimer. Pour plus de détails se référer à [13].

- L'introduction d'événements dans Bio-PEPA. Les événements peuvent être considérés comme des changements continus dans le système qui peuvent être le résultat de l'ingérence extérieure, ou de l'état des effets déclenchés (par exemple l'introduction d'un réactif à un moment prédéterminé au cours d'une expérience).

Le système Bio-PEPA est maintenant étendu en *8-tuple*:  $\langle \mathbf{V}, \mathbf{N}, \mathbf{K}, \mathbf{FR}, \mathbf{Comp}, \mathbf{P}, \mathbf{Events}, \mathbf{t} \rangle$  où **Events** est un ensemble contenant des termes qui ont leur propre syntaxe décrivant les conditions de déclenchement, le temps d'apparition, durée occurrence, etc.

### II.3.4 Sémantique opérationnelle [35]:

Bio-PEPA est décrit par une sémantique opérationnelle qui est essentiellement, constituée d'axiomes utiles pour la traduction d'un système en Bio-PEPA ou encore alternativement, pour la traduction en chaîne de Markov à temps continu, ou être utilisés pour la vérification du modèle. Ces axiomes sont résumés dans la figure 17 :

prefixReac	$((\alpha, \kappa) \downarrow S)(l) \xrightarrow{(\alpha, [S; \downarrow(l, \kappa)])}_C S(l - \kappa) \quad \kappa \leq l \leq N$		
prefixProd	$((\alpha, \kappa) \uparrow S)(l) \xrightarrow{(\alpha, [S; \uparrow(l, \kappa)])}_C S(l + \kappa) \quad 0 \leq l \leq N - \kappa$		
prefixMod	$((\alpha, \kappa) op S)(l) \xrightarrow{(\alpha, [S; op(l, \kappa)])}_C S(l) \quad \text{with } op = \odot, \oplus, \ominus \text{ and } 0 < l \leq N \text{ if } op = \oplus, 0 \leq l \leq N \text{ otherwise}$		
choice1	$\frac{S_1(l) \xrightarrow{(\alpha, w)}_C S'_1(l')}{(S_1 + S_2)(l) \xrightarrow{(\alpha, w)}_C S'_1(l')}$	choice2	$\frac{S_2(l) \xrightarrow{(\alpha, w)}_C S'_2(l')}{(S_1 + S_2)(l) \xrightarrow{(\alpha, w)}_C S'_2(l')}$
constant	$\frac{S(l) \xrightarrow{(\alpha, S; [op(l, \kappa)])}_C S'(l')}{C(l) \xrightarrow{(\alpha, C; [op(l, \kappa)])}_C S'(l')} \text{ with } C \stackrel{def}{=} S$		
coop1	$\frac{P_1 \xrightarrow{(\alpha, w)}_C P'_1}{P_1 \bowtie_{\mathcal{L}} P_2 \xrightarrow{(\alpha, w)}_C P'_1 \bowtie_{\mathcal{L}} P_2} \text{ with } a \notin \mathcal{L}$		
coop2	$\frac{P_2 \xrightarrow{(\alpha, w)}_C P'_2}{P_1 \bowtie_{\mathcal{L}} P_2 \xrightarrow{(\alpha, w)}_C P_1 \bowtie_{\mathcal{L}} P'_2} \text{ with } a \notin \mathcal{L}$		
coop3	$\frac{P_1 \xrightarrow{(\alpha, w)}_C P'_1 \quad P_2 \xrightarrow{(\alpha, w)}_C P'_2}{P_1 \bowtie_{\mathcal{L}} P_2 \xrightarrow{(\alpha, w)}_C P'_1 \bowtie_{\mathcal{L}} P'_2} \text{ with } a \in \mathcal{L}$		
Final	$\frac{P \xrightarrow{(\alpha, j; w)}_C P'}{\langle \mathcal{V}, \mathcal{N}, \mathcal{X}, \mathcal{F}_R, Comp, P \rangle \xrightarrow{aj; r_a}_S \langle \mathcal{V}, \mathcal{N}, \mathcal{X}, \mathcal{F}_R, Comp, P' \rangle}$		

**Figure17 : Les sémantiques opérationnelles de Bio-PEPA**

Les 3 premières **règles** concernent la modification d'un niveau de l'espèce selon les termes des préfixes élémentaires. Lorsque S est un réactif, le niveau de concentration est réduit d'un montant déterminé à partir du coefficient stœchiométrique k. La contrainte du niveau d'être supérieur ou égal à k est nécessaire pour que la réaction se produise (*prefixReac*). Lorsque S est un produit, alors son niveau augmente en conséquence et la contrainte est que le niveau ne devrait pas être supérieur à N (*prefixProd*). Lorsque S est un modificateur (*prefixMod*), il n'y a pas de changement dans le niveau de l'espèce. Certaines contraintes relatives à la concentration du modificateur selon le type existent (par exemple si le modificateur est un activateur, son niveau de concentration doit être supérieur à 0).

Les deux **axiomes** (*choix1* et *choix 2*) définissent la composition de remplacement des opérateurs de préfixe élémentaires qui constituent la définition de l'espèce. Étant donné que chaque opérateur de préfixe est associé à une action, le sens de choix est que l'une des deux sera traitée.

L'**axiome** (*constant*) révèle l'usage du terme constant dans la syntaxe Bio-PEPA, afin d'encapsuler une expression complexe d'un composant espèce.

Les trois **axiomes** (*coop1*, *coop2*, *coop3*) définissent le comportement du terme de coopération dans le composant de modèle. En *coop1* et *coop2*, l'action de *a* qui apparaît dans la parenthèse n'appartient pas à l'ensemble L de synchronisation ainsi chaque processus s'exécute à part. Si l'action appartient à L, alors *coop3* s'applique et les composants coopèrent ensemble en utilisant cette action.

La **règle** *coop3* peut-être la plus importante sémantiquement, car elle définit l'espèce comprenant une réaction spécifique. Tous les axiomes ci-dessus sont appelés *relations de capacité*, car ils déterminent le comportement quantitatif des espèces.

Le dernier **axiome** est appelé la *relation stochastique*, qui est la règle " final " est la pierre angulaire de la création du système de transition étiqueté stochastique décrivant le système Bio-PEPA.

### II.3.5 Les outils Bio-PEPA :

Il existe deux principaux outils pour travailler avec Bio-PEPA, le Bio-PEPA Workbench et le Bio-PEPA Eclipse Plug-in. Bien que les deux soient en cours de développement, ils servent chacun un rôle particulier.

Le Bio-PEPA Workbench est un outil de prototype introduisant de nouvelles caractéristiques du langage et des types d'analyse.

La Bio-PEPA Eclipse Plug-in est un environnement qui vise des utilisateurs souhaitant modéliser dans Bio-PEPA.

#### II.3.5.1 Bio-PEPA Workbench

Le Bio-PEPA Workbench est un outil de modélisation dont la fonction principale est de compiler les modèles Bio-PEPA dans d'autres formats pour l'analyse, illustrés sur la figure 18. Parmi ceux-ci sont des outils bien connus tels que Matlab et le vérificateur de modèle probabiliste PRISM. Mais le Bio-PEPA Workbench permet également aux utilisateurs de travailler avec l'intergiciel de simulation StochKit [28] et le solveur Sundials ODE.

Ce sont des bibliothèques efficaces de C++ pour la simulation stochastique et l'intégration numérique des systèmes à base d'équations différentielles.

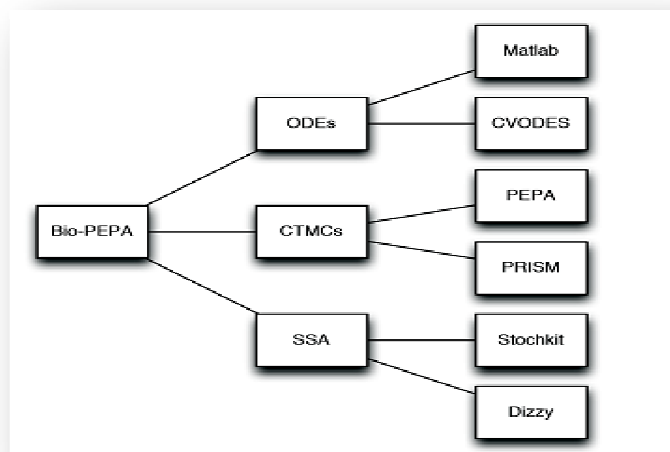


Figure18 : l'organisation d'outil d'analyse

Le Bio-PEPA Workbench offre également la possibilité d'utiliser des algorithmes de simulation stochastique tels que Gillespie (SSA) et Gibson-Bruck, afin d'effectuer une analyse du modèle par simulation stochastique.

### **II.3.5.2 Bio-PEPA Eclipse Plug-in:**

Le Bio-PEPA Eclipse Plug-in est un environnement de modélisation riche pour Bio-PEPA, qui vise à fournir un appui solide pour étudier le comportement dynamique des systèmes. Le Bio-PEPA Eclipse Plug-in prend en charge le processus expérimental en permettant aux utilisateurs d'exécuter des ensembles de simulations stochastiques indépendants. Un deuxième type d'analyse étudie la trajectoire moyenne directement en produisant le modèle d'équation différentielle et en intégrant numériquement celles-ci. Être en mesure de comparer les résultats de simulation et des solutions ODE nous permet de constater des erreurs dans les études de modélisation publiées en biologie computationnelle [39]. Cela illustre la force d'un langage de modélisation de haut niveau comme un calcul des processus.

Tout le calcul numérique et la gestion des résultats par le biais de la visualisation sous forme de graphiques et de tableaux sont gérés par l'outil lui-même. Le Bio-PEPA Eclipse plug-in est construit sur le PEPA Eclipse Plug-in [43], ces deux outils sont à 100% Java, pour une portabilité maximale.

## **II.4 Conclusion:**

Dans ce chapitre nous avons présenté la particularité des algèbres de processus dans la modélisation informatique et en particulier, une principale variante de celle-ci : Bio-PEPA pour la modélisation et l'analyse des modèles épidémiologiques.

La description de la syntaxe de Bio-PEPA permet de visualiser son importance par rapport aux autres méthodes de modélisation, du fait qu'elle regroupe les avantages de chacune d'elles tout en facilitant au développeur son implémentation.

Toutes fois, quel qu'il soit l'outil de modélisation, l'interaction entre informaticien et expert du domaine reste une lourde tâche à surmonter lors de la réalisation du modèle, et il est important pour le bon suivi épidémiologique de se retourner vers ce point qui jusqu'à présent a été ignoré.

## Introduction :

Pour étudier l'épidémie, nous devons prendre en considération: l'environnement «espace», le temps, et différentes autres fonctions. Et pour ce faire nous devons choisir l'outil le plus adéquat. Pour cela, dans ce chapitre, nous appliquons Bio-PEPA à l'étude des modèles à partir de [07] concernant la propagation de la varicelle. Et nous présentons une interface d'interaction intégrée au modèle Bio-PEPA qui faciliterait à l'expert d'une part de valider le modèle et d'autre part d'effectuer toute modification lui semblant adéquate sans faire appel à l'intervention du développeur.

### III.1 Définition :

La varicelle est une maladie due au virus varicelle-zona, de la famille des herpès-virus. Très contagieuse et répandue. C'est une maladie fréquente au coût élevé. Elle peut revêtir des formes graves, essentiellement chez l'adulte et l'immunodéprimé, et peut générer des complications congénitales et néonatales sévères si elle survient au cours de la grossesse.

### III.2 Méthodologie :

D'après [07], les valeurs des paramètres décrivant l'histoire de la maladie et reflétant l'efficacité du vaccin sont celles utilisés par Brisson et al [07]. La figure 19, résume la structure du modèle. L'immunité acquise après une varicelle est considérée permanente vis-à-vis de la varicelle mais temporaire vis-à-vis du zona. L'immunité anti-zona est relancée par un contact avec un cas de varicelle. L'immunité acquise après un zona est considérée définitive. Les sujets vaccinés peuvent ne pas répondre à la vaccination, être protégés temporairement par la vaccination (immunisés par la vaccination mais susceptibles de perdre cette protection au fil du temps) ou être partiellement protégés (bénéficiant de probabilités réduites d'être infectés et, en cas d'infection, de faire une forme sévère et de transmettre cette infection). Les sujets protégés temporairement deviennent immuns en cas de contact avec un cas de varicelle.

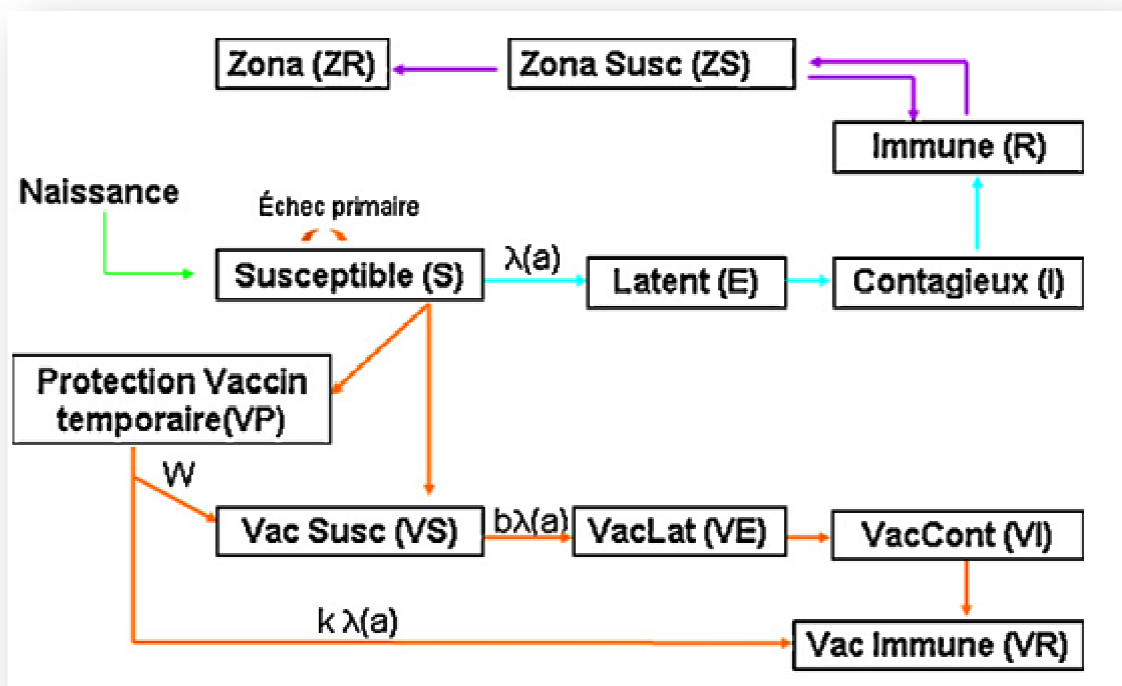


Figure 19 : Structure du modèle (tiré de [07])

Les forces d'infection (probabilité pour un sujet réceptif d'être infecté par unité de temps en fonction de l'âge) sont en fonction du nombre de sujets contagieux par groupe d'âge et du taux de contacts effectifs entre les différents groupes d'âge. Les forces d'infection pré-vaccinales pour la varicelle ont été estimées à partir des données du réseau Sentinelles de l'Inserm UMR-S 707, de 1991 à 2004, selon la méthodologie proposée par Farrington [10]. Les données issues de ce réseau, constitué uniquement de médecins généralistes, ont été au préalable corrigées pour prendre en compte les consultations auprès des pédiatres à partir de données de la société IMS-Health pour la période 1999–2003. Cette société gère un panel de médecins généralistes et de spécialistes qui notifient les motifs de consultation et les prescriptions en fonction de l'âge des patients. Elles ont également été corrigées pour prendre en compte les cas de varicelle ne donnant pas lieu à une consultation auprès d'un médecin. Il a été estimé que 10 % des cas de moins de 14 ans, 5 % de ceux âgés entre 15 et 24 ans, 1 % de ceux âgés de 25 à 44 ans et 0,5 % de ceux âgés de 45 ans et plus ne donnaient pas lieu à une consultation.

Pour notre étude qui suit, nous n'avons modélisé que la partie concernant la varicelle, la partie du zona, sera en perspectives.

### III.4 Structure du modèle :

Développé un modèle avec Bio-PEPA est la première étape de notre travail. Ce pendant ce dernier n'est qu'une partielle reproduction de la figure 19, cette étape démontre l'importance de l'utilisation d'un tel outil.

La deuxième partie est le développement d'une interface afin de simplifier l'interaction home-machine d'une part et l'interaction expert-informaticien d'autre part.

Ce travail est la fois une inspiration des travaux réalisé par [09] dans la modélisation par Bio-PEPA aussi que les travaux réalisé par [07] dans la modélisation épidémiologique.

#### III.4.1 Les paramètres du modèle:

Les paramètres qui sont sélectionnés pour notre étude sont illustrés dans les tableaux 1 et 2 :

<i>Groupe d'âge</i>	<i>Taux d'infection</i>
0-1 an	0.17241
2-3 ans	0.23569
4-10 ans	0.35328
11-15 ans	0.07219
16-23 ans	0.02794
24-44 ans	0.01813
≥45 ans	0.01775

**Tableau01 : Force de la varicelle par groupe d'âge**

<i>Vaccin</i>	<i>Scénario favorable au vaccin</i>
Taux annuel de perte de protection vaccinale: (W)	2.1%
Pourcentage de sujets temporairement protégés par le vaccin: C (a) T	97%
Pourcentage d'échec vaccinal primaire: C (a) P	1%
Pourcentage de sujets temporairement protégés par le vaccin devenant immuns suite à un contact avec la varicelle: $\lambda k(a, t)$	100%
Ratio de contagiosité de la varicelle des sujets vaccinés par rapport aux sujets non vaccinés	20%

**Tableau02 : Les paramètres d'efficacité des vaccins**

### III.4.2 Le modèle Bio-PEPA :

Le nombre de personnes sont définis selon leur statut par les variables suivantes: susceptible S (a, t), E latente (a, t), infecté I (a, t), à protéger contre la varicelle R (a, t), temporairement protégés par la vaccination VP (a, t), ne sont pas protégés par la vaccination et diminution de la sensibilité VS (a, t), infectés après la vaccination mais non contagieux EV (a, t), contagieux après la vaccination VI (a, t) et VR immunitaires après la vaccination (a, t).

Les autres paramètres sont les suivants: B (a), le taux de naissances par an;  $\mu(a)$ , le taux de mortalité; c (a), la couverture vaccinale;  $\lambda(a, t)$ , la force de l'infection de la varicelle selon l'âge;  $\sigma$  et  $\alpha$  les taux de transition de latent à infectieux et contagieux à protégé.

Parmi les personnes vaccinées, les taux de passage d'un compartiment à l'autre sont les suivants: c(a)T, la proportion de personnes qui deviennent temporairement protégés par la vaccination; c(a)P, la proportion d'échec primaire chez les sujets vaccinés; W, la perte de la protection vaccinale ;  $\lambda b(a, t)$ , les taux d'infection parmi les sensibles vaccinés;  $\lambda k(a, t)$ , le taux de réactivation de la protection contre la varicelle.

Selon la syntaxe de Bio-PEPA nous définissons:

### III.4.3 Location

Tel qu'il est défini ci-dessus, ils sont représentés par sept groupes d'âge (Âge1, Âge2, Age3, âge4, Age5, âge6, âge7). En réalité les endroits sont les environnements où les individus sont situés. Chaque environnement se rapporte à la nature des interactions entre les individus, chaque type d'interaction fait référence à un groupe d'âge différent.

```
i location world : size = 700000, type = compartment ;
location Age1 in world : size = sizeLeeds, type = compartment ;
location Age2 in world : size = sizeLeeds, type = compartment ;
location Age3 in world : size = sizeLeeds, type = compartment ;
location Age4 in world : size = sizeLeeds, type = compartment ;
location Age5 in world : size = sizeLeeds, type = compartment ;
location Age6 in world : size = sizeLeeds, type = compartment ;
location Age7 in world : size = sizeLeeds, type = compartment ;
```

**Figure 20 : les locations par la syntaxe de Bio-PEPA**

### III.4.4 Les taux fonctionnels :

*Exposition* =  $\lambda$ . S. E; (*ExpositionVaccin* =  $b\lambda$  . VS . E); Décrit le contact entre S (VS) et E (VE) par un paramètre  $\lambda$  ( $b\lambda$ ).

*Infection* =  $\sigma$ . E; (*InfectionVaccin* =  $\sigma$  . VE); Décrit la transition du latent E (VE) à I (VI) par un paramètre  $\sigma$ , après un retard d'incubation.

*Vaccination\_1* = c (a) T. S; décrit la vaccination de S, qui est réussie.

*Vaccination\_2* = c (a) P. S; décrit la vaccination de S, qui a échoué.

*Immune* =  $\alpha$  . I; (*ImmuneVaccin\_1* =  $\alpha$  . VI; *ImmuneVaccin\_2* =  $k\lambda$  . VP. I.VI); décrit le I (VI, VP), qui devient immunisé par un paramètre  $\alpha$  ( $\alpha$ ,  $k\lambda$ ).

*LostVaccin* = W. VP; décrit que les protégés par la vaccination pourraient perdre la protection par un paramètre W. Les valeurs des paramètres énumérés ci-dessus sont extraites de [07].

Les taux fonctionnels sont traduits par la syntaxe de Bio-PEPA tels qu'ils sont illustrés dans la figure 21 :

```

kineticLawOf Exposition_7 : landa4 * Susceptible@Age7 * Exposé@Age7;
// exposition des susceptibles vaccinés
kineticLawOf Exposition_V1 : ,blanda * Susceptible_Vacciné@Age1* Exposé_Vacciné@Age1 ;
:
:
kineticLawOf Exposition_V7 : blanda * Susceptible_Vacciné@Age7 *Exposé_Vacciné@Age7;
//infection des latents
kineticLawOf Infection_1 : delta * Exposé@Age1;
:
:
kineticLawOf Infection_7 : delta * Exposé@Age7;
//infection des latents vaccinés
kineticLawOf Infection_Vaccin1 : delta * Exposé_Vacciné@Age1;
:
:
kineticLawOf Infection_Vaccin7 : delta * Exposé_Vacciné@Age7;
//immunisation des infectés
kineticLawOf Immun_1 : alpha * Infecté@Age1;
:
:
kineticLawOf Immun_7 : alpha * Infecté@Age7;
//immunisation des vaccinés protégés
kineticLawOf Immun_Vaccin1 : ,klanda *Vacciné_temp_protégé@Age1 * Infecté@Age1* Infecté_Vacciné@Age1;
:
:
kineticLawOf Immun_Vaccin7 : klanda *Vacciné_temp_protégé@Age7 * Infecté@Age7* Infecté_Vacciné@Age7;
// immunisation des vaccinés non protégés
kineticLawOf Immun_NVaccin1 : alpha * Infecté_Vacciné@Age1;
:
:
kineticLawOf Immun_NVaccin7 : alpha * Infecté_Vacciné@Age7;
//vaccination des susceptibles
kineticLawOf Vaccination1_1 : ,ct * Susceptible@Age1;
:
:
kineticLawOf Vaccination1_7 : ct * Susceptible@Age7;
//perte de vaccination des vaccinés
kineticLawOf Vaccination3_1 : ,W * Vacciné_temp_protégé@Age1;
:
:
kineticLawOf Vaccination3_7 : W * Vacciné_temp_protégé@Age7;
//echec de vaccination des vaccinés

```

Figure 21 : les taux fonctionnelles par la syntaxe de Bio-PEPA



**III.4.5 Les composants « espèces » :**

$$S = \sum_{i=1}^7 [(Exposition,1) \downarrow S@G_i + (Vaccination\_1,1) \downarrow S@G_i + (Vaccination\_2,1) \downarrow S@G_i];$$

$$E = \sum_{i=1}^7 [(Exposition,1) \uparrow E@G_i + (Infection,1) \downarrow E@G_i];$$

$$I = \sum_{i=1}^7 [(Infection,1) \uparrow I@G_i + (Immune,1) \downarrow I@G_i + (ImmuneVaccin\_2,1) (+) I@G_i];$$

$$R = \sum_{i=1}^7 [(Immune,1) \uparrow R@G_i];$$

$$VP = \sum_{i=1}^7 [(Vaccination\_1,1) \uparrow VP@G_i + (LostVaccin,1) \downarrow VP@G_i + (ImmuneVaccin\_2,1) \downarrow VP@G_i];$$

$$VS = \sum_{i=1}^7 [(Vaccination\_2,1) \uparrow VS@G_i + (LostVaccin,1) \uparrow VS@G_i + (ExpositionVaccin,1) \downarrow VS@G_i]; [(ExpositionVaccin,1) \uparrow VE@G_i + (InfectionVaccin,1) \downarrow VE@G_i];$$

$$VI = \sum_{i=1}^7 [(InfectionVaccin,1) \uparrow VI@G_i + (ImmuneVaccin\_1,1) \downarrow VI@G_i + (ImmuneVaccin\_2,1) (+) VI@G_i];$$

$$VR = \sum_{i=1}^7 [(ImmuneVaccin\_1,1) \uparrow VR@G_i + (ImmuneVaccin\_2,1) \uparrow VR@G_i];$$


La figure 22 illustre la représentation des espèces dans Bio-PEPA.

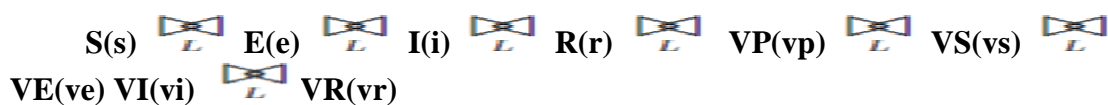
```

Susceptible = (Exposition_1,1) << Susceptible@Age1+(Exposition_2,1) << Susceptible@Age2+(Exposition_3,1) << Susceptible@Age3+(Exposition_4,1) <<
Exposé = (Exposition_1,1) >> Exposé@Age1+(Exposition_2,1) >> Exposé@Age2+(Exposition_3,1) >> Exposé@Age3+(Exposition_4,1) >> Exposé@Age4+(Exposition_5,1) >>
Infecté = (Infection_1,1) >> Infecté@Age1+(Infection_2,1) >> Infecté@Age2+(Infection_3,1) >> Infecté@Age3+(Infection_4,1) >> Infecté@Age4+(Infection_5,1) >>
Guerit = (Immun_1,1) >> Guerit@Age1+(Immun_2,1) >> Guerit@Age2+(Immun_3,1) >> Guerit@Age3+(Immun_4,1) >> Guerit@Age4 ;
Susceptible_Vacciné = (Vaccination2_1,1) >> Susceptible_Vacciné@Age1+(Vaccination2_2,1) >> Susceptible_Vacciné@Age2+(Vaccination2_3,1) >> Susceptible_Vacciné@Age3+(Vaccination2_4,1) >>
Exposé_Vacciné = (Exposition_V1,1) >> Exposé_Vacciné@Age1+(Exposition_V2,1) >> Exposé_Vacciné@Age2+(Exposition_V3,1) >> Exposé_Vacciné@Age3+(Exposition_V4,1) >>
Infecté_Vacciné = (Infection_Vaccin1,1) >> Infecté_Vacciné@Age1+(Infection_Vaccin2,1) >> Infecté_Vacciné@Age2+(Infection_Vaccin3,1) >> Infecté_Vacciné@Age3+(Infection_Vaccin4,1) >>
Guerit_Vacciné = (Immun_Vaccin1,1) >> Guerit_Vacciné@Age1+(Immun_Vaccin2,1) >> Guerit_Vacciné@Age2+(Immun_Vaccin3,1) >> Guerit_Vacciné@Age3+(Immun_Vaccin4,1) >>
Vacciné_temp_protégé = (Vaccination1_1,1) >> Vacciné_temp_protégé@Age1+(Vaccination1_2,1) >> Vacciné_temp_protégé@Age2+(Vaccination1_3,1) >> Vacciné_temp_protégé@Age3+(Vaccination1_4,1) >>
    
```

*Figure 22 : Les espèces par la syntaxe de Bio-PEPA*

**III.4.6 Le modèle « composant » :**

Tel qu'il a été défini dans le chapitre III, la coopération (la synchronisation) entre espèces est représentée par le symbole  :



L'équivalent de cette représentation en Bio-PEPA est défini par la figure 23 :

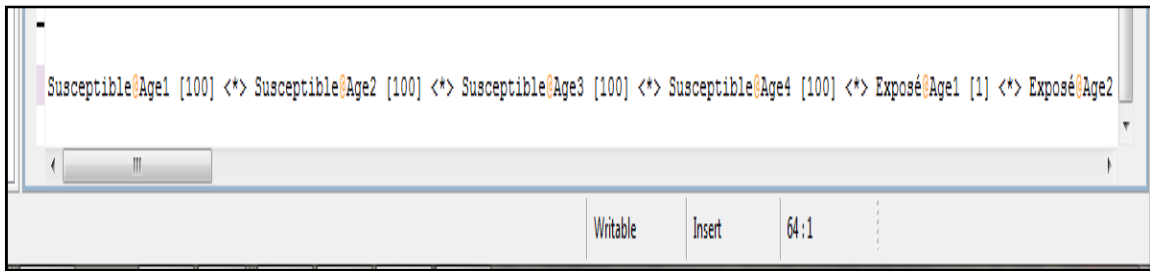


Figure 23 : Le modèle par la syntaxe de Bio-PEPA

### III.5 Validation du modèle:

Cette partie, qui consiste en la deuxième étape de notre travail, donne une vue globale sur notre travail, et permet de visualiser le menu, nous avons tenté de présenter les parties essentielles à la fois à l'exemple d'étude ainsi qu'à la sémantique de Bio-Pepa on commence par la figure 24, qui présente l'accueil pour le médecin pour lui donner la possibilité d'accéder au menu de l'application (File, Exécution, Help).



Figure 24 : La page d'accueil

La figure 25 détaille les différentes tâches à effectuer par l'expert qui seront directement traduites en code Bio-PEPA.



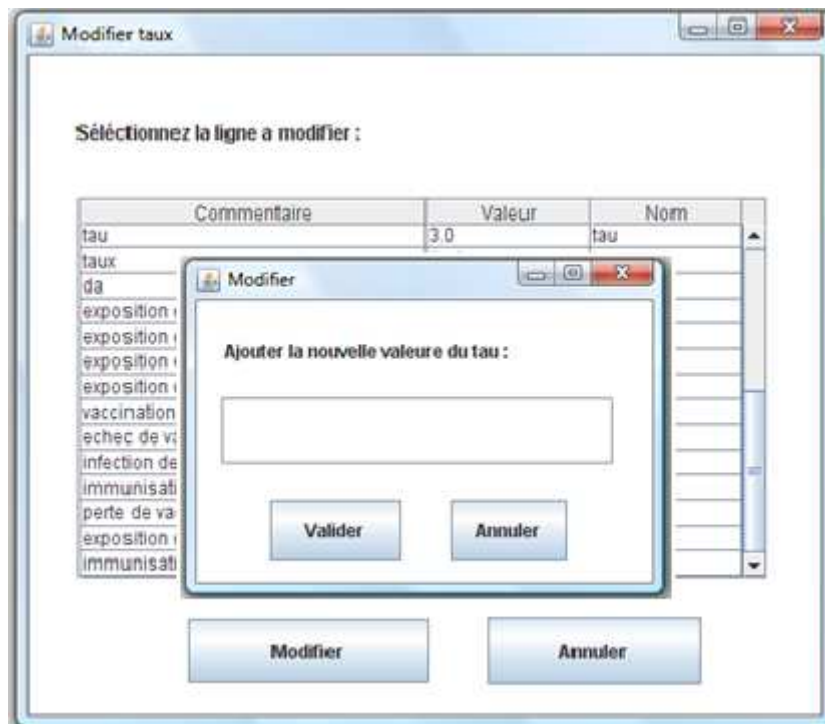
Figure25: Le menu des différentes tâches

Le médecin a le choix, en cliquant sur « Modifier » dans le menu « Exécution », soit modifier les taux d'infection par la varicelle en intégrant les scénarios favorables à l'étude, soit modifier la taille des échantillons.



Figure 26 : Mise à jour des taux et des échantillons

Par exemple, le click sur modifier les valeurs des taux, nous permet de basculer vers la figure 27. Quand le médecin accède à cette fenêtre, il doit sélectionner une ligne puis modifier les différentes informations, afin de mettre à jours les différents taux.



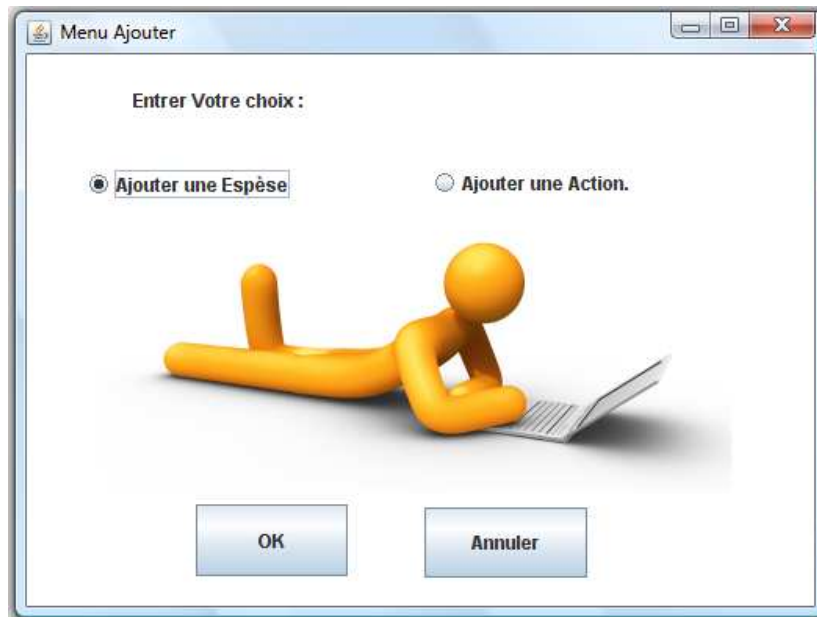
*Figure 27 :modification des taux*

La figure 28, illustre la reproduction de cette modification dans le code de Bio-Pepa.

<pre> ct = 0.97; cp = 0.01; delta = 0.07142; alpha = 0.14285; W = 0.021; blanda = 0.2; klanda = 1.0; sizeLeeds = 100000; </pre>	→	<pre> ct = 0.97; cp = 0.01; delta = 0.07142; alpha = 0.14285; W = 0.021; blanda = 0.2; klanda = 1.0; sizeLeeds = 100000; taux = 0.6 ; </pre>
---	---	--

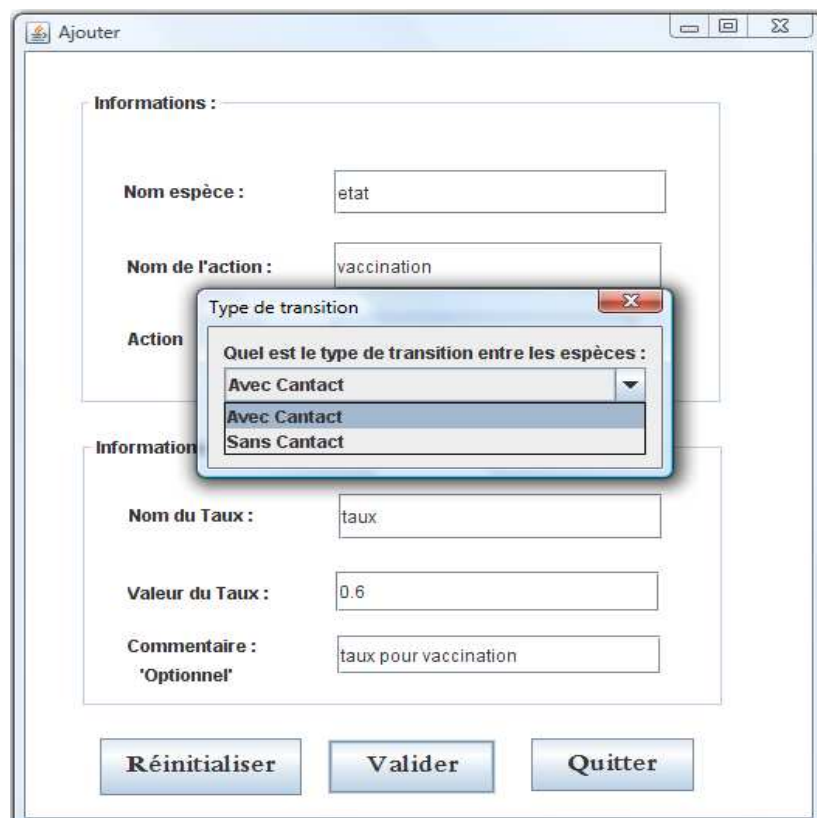
*Figure 28 : le code Bio-PEPA Avant et après l'ajout du taux*

Le médecin peut aussi ajouter : une espèce ou une action, en cliquant sur « Ajouter » dans le menu « Exécution ».



**Figure29 : Mise à jour des espèces et des actions**

L'interaction entre espèces peut être définie selon deux types : par contact directe tel que la transmission de la maladie, ou sans contact tel que le passage d'un latent à un infecté après une période d'incubation.



**Figure30 : Type de transition entre les espèces**

Il est à préciser que l'option de modifier les espèces avec contact est constituée de deux types d'interaction : celles qui sont considérées comme activatrice, donc leur niveau de concentration reste inchangé, et celles qui seront influencées par l'exécution de l'action, donc

leur niveau de concentration sera modifié. Les figures 30 et 31, illustrent le premier type où le médecin pourra sélectionner les espèces participantes.

**Choix des especes**

**Veillez choisir les espèces en interaction avec ce nouvel état :**

especes	Choix
Exposé	<input checked="" type="checkbox"/>
Exposé_Vacciné	<input type="checkbox"/>
F	<input type="checkbox"/>
<b>Guerit</b>	<input checked="" type="checkbox"/>
Guerit_Vacciné	<input type="checkbox"/>
Infecté	<input type="checkbox"/>
Infecté_Vacciné	<input type="checkbox"/>
Susceptible	<input type="checkbox"/>
Susceptible_Vacciné	<input type="checkbox"/>
Vacciné_temp_protégé	<input type="checkbox"/>
amina	<input type="checkbox"/>
etat	<input type="checkbox"/>

**Valider**

*Figure 31 : choix des espèces en interaction.*

Puis, il doit choisir l'espèce influencée par cette nouvelle espèce.

**Choix des especes**

**Veillez choisir les espèces influencée par l'action**

especes	Choix
<b>Exposé_Vacciné</b>	<input checked="" type="checkbox"/>
F	<input type="checkbox"/>
Guerit_Vacciné	<input type="checkbox"/>
Infecté	<input type="checkbox"/>
Infecté_Vacciné	<input type="checkbox"/>
Susceptible	<input type="checkbox"/>
Susceptible_Vacciné	<input type="checkbox"/>
Vacciné_temp_protégé	<input type="checkbox"/>
amina	<input type="checkbox"/>
etat	<input type="checkbox"/>
zef	<input type="checkbox"/>

**Valider**

*Figure 32 : choix d'espèce influencé.*

La figure 32, permet de spécifier quel est le type de modification (accroissement, décroissement, reste inchangé) qui sera appliqué à l'espèce participante.



**Figure 33 : choix d'opérateur**

Les figures 34, 35, 36, décrivent l'impact de l'ajout d'espèces sur les différentes parties du code Bio-Pepa ( KineticLaw, composant espèces, composant modèle)

```

kineticLawOf Vaccination2_1 : cp * Susceptible@Age1;
kineticLawOf Vaccination2_2 : cp * Susceptible@Age2;
kineticLawOf Vaccination2_3 : cp * Susceptible@Age3;
kineticLawOf Vaccination2_4 : cp * Susceptible@Age4;

// les etats

Susceptible = (Exposition_1,1) << Susceptible@Age1+(Exposi
Exposé = (Exposition_1,1) >> Exposé@Age1+(Exposition_2,1)
Infecté = (Infection_1,1) >> Infecté@Age1+(Infection_2,1)
    
```

**Figure 34 : le code Bio-PEPA avant l'ajout de kineticLaw**

```

kineticLawOf Vaccination2_1 : cp * Susceptible@Age1;
kineticLawOf Vaccination2_2 : cp * Susceptible@Age2;
kineticLawOf Vaccination2_3 : cp * Susceptible@Age3;
kineticLawOf Vaccination2_4 : cp * Susceptible@Age4;

kineticLawOf vaccination_1 : taux * etat@Age1 * Exposé@Age1 * Guerit@Age1 ;
kineticLawOf vaccination_2 : taux * etat@Age2 * Exposé@Age2 * Guerit@Age2 ;
kineticLawOf vaccination_3 : taux * etat@Age3 * Exposé@Age3 * Guerit@Age3 ;
kineticLawOf vaccination_4 : taux * etat@Age4 * Exposé@Age4 * Guerit@Age4 ;

// les etats

Susceptible = (Exposition_1,1) << Susceptible@Age1+(Exposition_2,1) << Suscep
Exposé = (Exposition_1,1) >> Exposé@Age1+(Exposition_2,1) >> Exposé@Age2+(Exp

```

Figure 35 : le code Bio-PEPA après l'ajout de kineticLaw

```

Susceptible_Vacciné = (Vaccination2_1,1) >> Susceptible_Vacciné@Age1+(Vaccination2_2,1) >>
Exposé_Vacciné = (Exposition_V1,1) >> Exposé_Vacciné@Age1+(Exposition_V2,1) >>
Infecté_Vacciné = (Infection_Vaccin1,1) >> Infecté_Vacciné@Age1+(Infection_Vaccin2,1) >>
Guerit_Vacciné = (Immun_Vaccin1,1) >> Guerit_Vacciné@Age1+(Immun_Vaccin2,1) >>
Vacciné_temp_protégé = (Vaccination1_1, 1) >> Vacciné_temp_protégé@Age1+(Vaccination1_2, 1) >>

Susceptible@Age1 [100] <*> Susceptible@Age2 [100] <*> Susceptible@Age3 [100] <*>

```

Figure 37 : le code Bio-PEPA avant l'ajout de nouveau état

```

Susceptible_vaccine = (vaccination2_1,1) >> Susceptible_vaccine@Age1+(vaccination2_2,1) >>
Exposé_Vacciné = (Exposition_V1,1) >> Exposé_Vacciné@Age1+(Exposition_V2,1) >>
Infecté_Vacciné = (Infection_Vaccin1,1) >> Infecté_Vacciné@Age1+(Infection_Vaccin2,1) >>
Guerit_Vacciné = (Immun_Vaccin1,1) >> Guerit_Vacciné@Age1+(Immun_Vaccin2,1) >>
Vacciné_temp_protégé = (Vaccination1_1, 1) >> Vacciné_temp_protégé@Age1+(Vaccination1_2, 1) >>
etat = (vaccination_1,1) >> etat@Age1 + (vaccination_2,1) >> etat@Age2 + (vaccination_3,1) >> etat@Age3 + (vaccination_4,1) >> etat@Age4

Susceptible@Age1 [100] <*> Susceptible@Age2 [100] <*> Susceptible@Age3 [100] <*>

```

Figure 36 : le code Bio-PEPA après l'ajout de nouveau état



Sinon si le type de transaction est sans contact, le médecin suit les même étapes illustrer dans les figure 30, 31, 32 sauf qu'il doit choisir une seul espèce en interaction.

### **III.6 Conclusion :**

Le travail effectué au cours de cette modélisation nous a permis de ressortir les points forts de Bio-PEPA par rapport aux autres outil. Le modèle ainsi réalisé, prouve que les résultats obtenus sont conformes à ceux présentés par [07].

Toutes fois, dans le cas de l'apparition d'un nouvel événement, l'expert doit revenir vers le développeur, qui est considérée comme une tâche fastidieuse pour les deux. La raison pour laquelle, nous avons introduit une interface, où l'expert maintenant lui sera facile de reproduire par exemple le schéma du zona sans la participation du développeur.

La modélisation épidémiologique a pour but essentiel de comprendre et contrôler, dans la mesure du possible, la propagation d'une maladie infectieuse transmissible. Elle consiste en gros à construire un modèle qui permet de rendre compte de la dynamique de la maladie en question à l'échelle macroscopique et microscopique.

Les modèles compartimentaux étudiés dans la première partie du premier chapitre, permettent de modéliser une grande variété de situations différentes. Ces modèles diffèrent les uns des autres en termes de dynamique en l'absence de la maladie et en termes d'hypothèses concernant l'infection. La deuxième partie, quand à elle, était consacrée à la définition des méthodes de modélisation des épidémies comprenant principalement les équations différentielles, les chaînes de Markov, les automates cellulaires et les systèmes multi-agents.

Nous avons présenté à travers du deuxième chapitre, une nouvelle approche permettant la création des modèles épidémiques comme un outil robuste et évolutif de modélisation destiné à l'étude de systèmes épidémiologique: Bio-PEPA. Ce dernier a prouvé son apport dans ce contexte: il offre un niveau élevé d'abstraction et nous permet de représenter facilement les caractéristiques des systèmes épidémiologiques, tels que la dynamique complexe, les lois, les structures spatiales abstraites et les changements apportés au système en raison de certaines conditions de déclenchement. Ces fonctionnalités sont représentées dans Bio-PEPA en utilisant les taux fonctionnels, les locations et les événements,

Le dernier chapitre a été le récapitulatif de notre mémoire, où nous avons proposé un modèle à compartiments SEIR afin de démontrer, sur une étude de cas réel « varicelle », l'efficacité et l'exactitude de la représentation de modèles à compartiments en Bio-PEPA, et de décrire la propagation de la varicelle ainsi que le protocole de sa vaccination. Nous avons entamé ensuite la conception et la réalisation de notre logiciel d'interaction intégrée au modèle Bio-PEPA qui faciliterait à l'expert d'une part, la validation du modèle ainsi que d'effectuer toute modification lui semblant adéquate sans faire appel à l'intervention du développeur.

Les travaux futurs porteront sur l'étude d'autres modèles épidémiologiques en bio-PEPA et l'élaboration d'un module plus général permettant le passage d'un langage narratif centré sur l'utilisateur à Bio-PEPA. Une interface entre la biologie des systèmes de notation graphique (SBGN) et Bio-PEPA est actuellement en cours de développement par Laurence Loewe au CSB (Centre for Systems Biology) à Edimbourg. Nous espérons que ces développements ainsi que notre travail réalisé ici, vont encourager les utilisateurs dans les sciences de la vie à adopter les outils de Bio-Pepa, car ils seront en mesure d'obtenir les avantages d'utiliser un langage de modélisation de haut niveau sans avoir à manipuler directement sa sémantique.

- [01] A. Dimovski and R. Lazic. Compositional software verification based on game semantics and process algebra. *International Journal on Software Tools for Technology Transfer (STTT)*, 9(1):37–51, (2007).
- [02] A. Omicini. SODA: Societies and infrastructures in the analysis and design of agent-based systems. In *AOSE*, pages 185-193, (2000).
- [03] A. Regev, E.M. Panina, W. Silverman, L. Cardelli, and E. Shapiro. BioAmbi-ents: an abstraction for biological compartments. *Theoretical Computer Science*, 325(1):141–167, (2004).
- [04] Alain-Jérôme Fougères , *Modele De Communication Pour Des Agents D’assistance Dans Les Systemes Complexes*, M3M - Université de Technologie de Belfort-Montbéliard Rue du château Sévenans, 90010 BELFORT – France, (2003).
- [05] BEH, "Note de la direction générale de la santé sur la transmission de données individuelles à l’autorité sanitaire", *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, n° 47, 23 novembre (1999).
- [06] Bian L. A conceptual framework for an individual-based spatially explicit epidemiological model. *Environ Plann Plann Des*, 31: 381–395,( 2004).
- [07] Bonmarin.I, Santa-Olalla.P, Lévy-Bruhl.D, « Modélisation de l’impact de la vaccination sur l’épidémiologie de la varicelle et du zona », *Revue d’Epidémiologie et de Santé Publique* 56 323–331(2008).
- [08] CAR Hoare. *Communicating sequential processes*. (1978).
- [09] Ciocchetta.F, Hillston..J “Bio-PEPA for Epidemiological Models”. *Electr. Notes Theor. Comput. Sci.* 261: 43-69 (2010).
- [10] C. Oechslein, A. Hornlein, and F. Klugl. Evolutionary Optimization of Societies In Simulated Multi-Agent Systems. In *Modelling Artificial Societies and Hybrid Organizations; workshop on the ECAI*, (2001).
- [11] C.N.J. Kuttler, J. Niehren, and R. Blossey. Gene regulation in the pi calculus: Simulating cooperativity at the lambda switch. *Lecture notes in computer science*, 4230:24–55, (2006).
- [12] Cohen, J.E. Host mortality in a catalytic model applied to schistosomiasis. *American Naturalist*, 107, 199 –212. (1973).
- [13] C. Priami and P. Quaglia. Beta binders for biological interactions. In *CMSB*, pages 20–33. Springer, (2004).
- [14] C. Priami, A. Regev, E. Shapiro, and W. Silverman. Application of a stochastic name-passing calculus to representation and simulation of molecular processes. *Information Processing Letters*, 80(1):25–31, (2001).
- [15] Cynthia BASILEU , Ahmed BOUNEKAR , Nadia KABACHI , Michel LAMURE *Vers Un Modele De Diffusion Spatiale D’une Pandemie*, Université Claude Bernard Lyon 1, 11 rue Guillaume Paradin, 69008 Lyon.
- [16] Deng H Z, Chi Y, Tan Y J. Multiagent-based simulation of disease infection (in Chinese). *Comput Sim*, 21: 167–170, (2004).
- [17] E. Ahmed and A.S.Elgazzar. On some applications of cellular automata. *Physica A*, 296:529-538, (2002).

- [18] E.Ahmed and H.N.Agiza. On modeling epidemics. Including latency, incubation And variable susceptibility. *Physica A*, 253:347-352, (1998).
- [19] E.F. Codd. *Cellular Automata*. Academic Press, (1967).
- [20] Elise F. Zipkin, Christopher S. Jennelle and Evan G. Cooch, A primer on the application of Markov chains to the study of wildlife disease dynamics, Department of Natural Resources, Cornell University, Ithaca, NY 14853, USA and Department of Forestry and Wildlife Ecology, University of Wisconsin, Madison, WI 53706, USA (2010).
- [21] Federica Ciocchetta, Adam Duguid, Stephen Gilmore, Maria Luisa Guerriero and Jane Hillston; The Bio-PEPA Tool Suite; School of Informatics and Centre for Systems Biology at Edinburgh, The University of Edinburgh, Scotland (2010).
- [22] F. Ciocchetta and J. Hillston. Bio-PEPA: a framework for the modelling and analysis of biological systems. *Theoretical Computer Science*, (2009).
- [23] G. Rousseau, B. Giorgini, R. Livi, and H.Chate. Dynamical phases in a cellular automat on model for epidemic propagation. *PhysicaD*, 103:554-563, (1997).
- [24] G. Salaun, L. Bordeaux, and M. Schaerf. Describing and reasoning on web ser-vices using process algebra. *International Journal of Business Process Integration and Management*, 1(2):116–128, (2006).
- [25] Gong J H, Zhou J P, Xu S, et al. Dynamics model and multi-agent based simulation of SARS transmission (in Chinese). *J Remote Sens*, 10: 829–835,( 2006).
- [26] H. Parunak, R. Savit, and R. Riolo. Agent-Based Modeling vs. Equation-Based Modeling: A Case Study and Users' Guide. In *Proceedings of Multi-agent systems and Agent-based Simulation (MABS 98)*, (1998).
- [27] Hethcote HW. In: *Frontiers in mathematical biology. Lecture notes in Biomathematics*. Simon A Levin, editor. Vol. 100. Springer; 1984. A thousand and one epidemic models; pp. 504–515. Tang YW, Procop GW, Persing DH. Molecular diagnostics of infectious diseases. *Clin Chem*. (1997).
- [28] Hong Li, Yang Cao, Linda R. Petzold, and Daniel T. Gillespie. Algorithms and software for stochastic simulation of biochemical reacting systems. *Biotechnology Progress*, 24(1):56–61, (2008).
- [29] J. QUINQUETON, Y. HAMADI, "Communication et Emergence : une épidémie chez les termites", *JFIADSMA'99*, Editions Hermès, (1999).
- [30] J. Hillston. *A Compositional Approach to Performance Modelling* . PhD thesis, Department of Computer Science, University of Edinburgh, to appear, (1994).
- [31] JA Bergstra, A. Ponse, and S.A. Smolka. *Handbook of process algebra*. Elsevier Science, (2001).
- [32] JA Bergstra and JW Klop. *Algebra of Communicating Processes*. In *Mathematics and computer science: proceedings of the CWI symposium*, November 1983, page 89. North Holland, (1986).
- [33] John Edward Kolassa, David Oakes (Ph.D.), William Jackson Hall, *Crossing boundaries: statistical essays in honor of Jack Hall*, (2003).
- [34] J.S. Ostro. Formal methods for the specification and design of real-time safety critical systems. *Journal of Systems and Software*, 18(1):33–60, (1992).

- [35] Konstantinos Markakis, Extending the Bio-PEPA workbench into a modeling platform, Master of Science School of Informatics University of Edinburgh (2009)
- [36] Lenka Bubniakovà, THE Mathematics of Infectious Diseases, Master's Thesis, Comenius University Faculty of Mathematics, Physics and Informatics, (2007).
- [37] Liu Y, Chen Y. Simulation and analysis on the control of SARS by complexity adaptive system theory (in Chinese). *Complex Sys Complexity Sci*, 1: 74–79 (2004).
- [38] Linda J. S. Allen, An Introduction to Stochastic Epidemic Models, Department of Mathematics and Statistics, Texas Tech University, Lubbock, Texas 79409-1042, U.S.A.
- [39] M. Calder, A. Duguid, S. Gilmore, and J. Hillston. Stronger computational modelling of signalling pathways using both continuous and discrete-space methods. In *Proc. of CMSB'06*, volume 4210 of LNCS, pages 63–77, (2006).
- [40] M. Calder, J. Hillston, and S. Gilmore. Modelling the influence of RKIP on the ERK signalling pathway using the stochastic process algebra PEPA. *Lecture Notes in Computer Science*, 4230:1–23, (2006).
- [41] Maria Duryea, Thomas Caraco, Geoffrey Gardner, William Maniatty, and Boleslaw K.Szymanski. Population dispersion and equilibrium infection frequency in a spatial epidemic. *Physica D*, 132(4):511-519, (1999).
- [42] Mikler A R, Venkatachalam S, Abbas K. Modeling infectious diseases using global stochastic cellular automata. *J Biol Syst*, (2005).
- [43] Mirco Tribastone. The PEPA Plug-in Project. In Mor Harchol-Balter, Marta Kwiatkowska, and Miklos Telek, editors, *Proceedings of the 4th International Conference on the Quantitative Evaluation of Systems (QEST)*, pages 53–54. IEEE, September (2007).
- [44] Morrill R L, Angulo J J. Spatial aspects of a smallpox epidemic in a small Brazilian city. *Geogr Rev*, 69: 319–330, (1979).
- [45] N. Götz, U. Herzog, and M. Rettelbach. Multiprocessor and Distributed System Design: The Integration of Functional Specification and Performance Analysis using Stochastic Process Algebras. In *Performance'93*, (1993).
- [46] Nino Boccara and Kyeong Cheong. Critical behaviour of a probabilistic automata Network SIS model for the spread of an infectious disease in a population of moving individuals. *Journal of Physics A: Mathematical and General*, 26(5):3707-3717, (1993).
- [47] P. Davidsson. Multi-Agent Based Simulation: Beyond Social Simulation. In *Multi-Agent Based Simulation*, Springer Verlag LNCS Series, 1979, (2000).
- [48] P. Lecca, C. Priami, P. Quaglia, B. Rossi, C. Laudanna, and G. Constantin. Language Modelling and Simulation of Autoreactive Lymphocytes Recruitment in Inflamed Brain Vessels. *SCS Simulation*, 80:273–288, (2004).
- [49] Pierre-André Noël, Dynamique de modèles épidémiologiques Applications au cas du virus du Nil occidental, Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures de l'Université La val dans le cadre du programme de maîtrise Maîtrise en physique pour l'obtention du grade de Maîtrises sciences (M.Sc.), (2007).
- [50] R. Bagni, R. Berchi, and P. Cariello. A comparison of simulation models applied to epidemics. *Journal of Artificial Societies and Social Simulation*, 5(3), June (2002).
- [51] R. Milner. A calculus of communicating systems. Springer-Verlag New York, Inc. Secaucus, NJ, USA, (1982).

- [52] Roy M. Anderson and Robert M. May. *Infectious Diseases of Humans: Dynamics And Control*. Oxford University Press, (1991).
- [53] SH Lam and DA Goussis. The CSP method for simplifying kinetics. *International Journal of Chemical Kinetics*, 26(4):461–486, (1994).
- [54] Shih Ching Fu and George Milne, *Epidemic Modelling Using Cellular Automata*, School of Computer Science & Software Engineering, Faculty of Engineering, Computing and Mathematics, The University of Western Australia 35 Stirling High way, Crawley, Western Australia,6009; (2002).
- [55] Shi, W. & Pang, M.Y.C. Development of Voronoi-based cellular automata-an integrated dynamic model for Geographical Information Systems. *International Journal of Geographical Information Science* , (2000).
- [56] SH Lam and DA Goussis. The CSP method for simplifying kinetics. *International Journal of Chemical Kinetics*, 26(4):461–486, (1994).
- [57] S. Schneider. Security properties and CSP. In *IEEE Symposium on Security and Privacy*, pages 174–189. IEEE COMPUTER SOCIETY, (1996)
- [58] V. Danos and J. Krivine. Formal molecular biology done in CCS-R. *Electronic Notes in Theoretical Computer Science*, 180(3):31–49,( 2007).
- [59] Williams, E.S., Miller, M.W., Kreeger, T.J., Kahn, R.H. & Thorne, E.T. Chronic wasting disease of deer and elk: a review with recommendations for management. *Journal of Wildlife Management*, 66, 5 51 –5 63 (2002).
- [60] World Health Organization. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *New England Journal of Medicine*, 353, 1 37 4– 13 85 (2005).
- [61] Y. Cao, D. Gillespie, and L. Petzold. Multiscale stochastic simulation algorithm with stochastic partial equilibrium assumption for chemically reacting systems. *Journal of Computational Physics*, 206(2):395–411, (2005).
- [62] Zhang P, Atkinson P M. Modelling the effect of urbanization on the transmission of an infectious disease. *Math Biosci*, (2008).
- [63] Site 01 : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3162588/> ;
- [64] Site02  
[http://perso.limsi.fr/jps/enseignement/examsma/2005/3.simulation\\_1/carriere.html](http://perso.limsi.fr/jps/enseignement/examsma/2005/3.simulation_1/carriere.html)
- [65] Site 03 <http://www.cairn.info/revue-espace-geographique-2002-2-page-97.htm>
- [66] Stephen Gilmore and Jane Hillston, *The PEPA Workbench: A Tool to Support a Process Algebra-based Approach to Performance Modelling*, Department of Computer Science, The University of Edinburgh